

1969

KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE
UNTERSUCHUNGEN AN RHESUSAFFEN
BEI CHRONISCHER CO-VERGIFTUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
WINFRIED PAUL
aus
TRIBERG

BONN 1969

KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE
UNTERSUCHUNGEN AN RHESUSAFFEN
BEI CHRONISCHER CO-VERGIFTUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

WINFRIED PAUL

aus
TRIBERG

BONN 1969

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Bonn

Referent: Professor Dr. med. Habs

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. W. Vahlensieck

Professor Dr. med. K. Sellier

Tag der mündlichen Prüfung: 21. März 1969

Aus dem Hygieneinstitut der Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. med. Habs

und aus der Werksärztlichen Ambulanz

der Union Rheinische Braunkohlen Kraftstoff A. G., Wesseling

Leitender Arzt: Dr. Heinrich Wieland

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
B o n n

INHALTSÜBERSICHT

1. Literaturverzeichnis.
2. Allgemeines über Kohlenmonoxidwirkung.
3. Derzeitige Problematik der Vergiftung.
 - a. Die sogenannte chronische Kohlenmonoxidvergiftung.
 - b. Die akute Kohlenmonoxidvergiftung.
4. Experimentelle Untersuchungen.
 - a. Versuchsanordnung und Apparatur.
 - b. Vergleichende Übersicht der physiologischen Eigenschaften von Mensch und Affe.
5. Allgemeine und klinische Untersuchungen.
 - a. Tierbefunde vor der Exposition.
 - b. Versuchsbedingungen und praktische Durchführung.
 - c. Bestimmung des COHb-Gehaltes.
 - d. Blutstatus.
 - e. Blutzucker.
 - f. Transaminasen.
 - g. Herzstromkurven.
6. Prüfung der direkten und bedingten Reflexe.
 - a. Einleitung.
 - b. Versuchsanordnung.
 - c. Training und Verhalten der Tiere.
 - d. Versuche bei Exposition unter verschiedenen Bedingungen.
 - e. Zusammenfassung.
 - f. Diskussion.
 - g. Zusammenfassende Übersichten.
7. Schlußfolgerungen.

1. Literaturverzeichnis.

1. EFFENBERGER: Habilitationsschrift
Medizin. Meteorolog.Hefte 12, 1955
2. DOUGLAS, HALDANE,
KILLICK: zitiert nach Effenberger
3. KIESE: Die Therapiewoche Karlsruhe 11/12
1956
4. SYMANSKI: Neuere Erkenntnisse über die akute
und chronische CO-Vergiftung 5,
1936 Barth Berlin
5. ALMGREN: Arch. für Gewerbepathologie 1/2
97 ff, 1954 Springer
6. GRUT: Ejvar munksgaard Copenhagen 1949
Chronic carbon monoxide poisoning
7. PETRY: Die chronische Kohlenoxydvergif-
tung 29, 1953 Barth Berlin
8. BAADER: Gewerbekrankheiten 1954,
Urban u. Schwarzenberg Berlin

Vortrag im Haus der Technik Essen,
Sonderdruck v. 14.11.1957
9. KOELSCH: Die meldepflichtigen Berufskrank-
heiten 34, 1952 Urban u. Schwarzen-
berg Berlin
10. TELEKY: Gewerbliche Vergiftungen 183 ff,
1955 Springer Berlin
11. HENDERSON u. HAGGARD: zitiert nach Moeschlin
12. RODENACKER: Die chemischen Gewerbekrankheiten
1953 Barth Berlin
13. LEWEY u. DRABKIN: Am. journal med. sciend. 208, 501,
1944
14. FÜHNER: Medizinische Toxikologie 106, 1947
Thieme Leipzig
15. ZANGER:
16. FODOR: Funktionelle zentralnervöse Störun-
gen nach experimenteller CO-Einwir-
kung
Unterausschuß "CO-Wirkung" 1964

17. WIELAND: Untersuchungen über Kohlenoxidwirkung bei langdauernder Einwirkung niedriger Konzentrationen. Arbeitsschutz Heft 11/1962
18. MOESCHLIN: Klinik und Therapie der Vergiftungen. 155. Thieme Leipzig 1952
19. HOFFMANN: Die physiologischen Eigenschaften der Eigenreflexe. Ergebn. Physiol. 36, 15. 1934
20. LUND u. WIELAND: Int. Arch. f. Gewerbepathologie und Gewebehigiene 22, 46 - 54, 1966
21. WIELAND u. LUND: Experimentelle chron. CO-Vergiftungen bei Rhesusaffen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 195, 205. 1956
22. HOLSTEIN: Grundriß der Arbeitsmedizin 21 ff, 1954 Barth Leipzig
23. KERSTING: Institut f. Neuropathologie der Universität Bonn.
24. FÜHNER: Medizinische Toxikologie 106, 177 Thieme Leipzig

2. Allgemeines über Kohlenmonoxidwirkung.

Kohlenmonoxid (CO) ist ein Farb-, geruch- und geschmackloses Gas, dessen toxische Wirkung äußerst mannigfaltig und dem Menschen seit langem bekannt ist. Es entsteht in der Hauptsache bei der Verbrennung kohlenstoffhaltiger Stoffe unter Sauerstoffmangel. In der Natur findet man es als Sumpf- oder Erdgas sowie in den Gasen von Vulkanen und Gruben. Heute spielt das Kohlenmonoxid eine bedeutende Rolle in der Industrie und als schädliche Verunreinigung der Luft:

So findet es sich einmal als Bestandteil in wichtigen Industriegasen, wie in Leuchtgas (Stadtgas), Generatorgas, Gichtgas, Wassergas und Kraftgas.

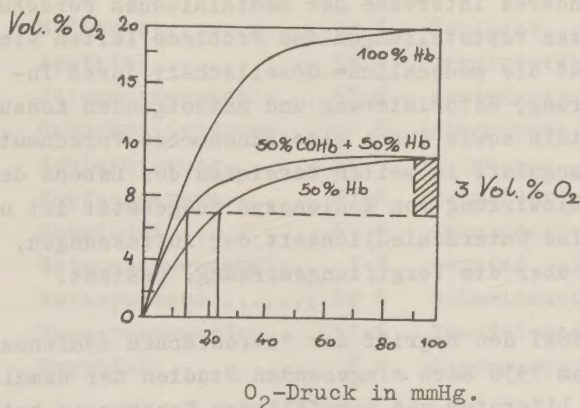
Zum anderen tritt es auf bei allen Verbrennungsprozessen mit mangelnder Luftzufuhr, bei schadhaften Zimmerkaminen, in Auspuffgasen laufender Kraftstoffmotoren ebenso wie in Explosionsgasen und bei Rauchentwicklung sowie anderem mehr.

Die Wirkung auf den menschlichen Organismus wird wesentlich bestimmt durch die hohe Affinität des CO zum Blutfarbstoff. Die erhöhte Affinität gegenüber Sauerstoff wird in der Literatur nach älteren Messungen zwischen dem 120- und 300-fachen (DOUGLAS und HALDANE zwischen 220 und 290, KILLICK zwischen 233 und 270) angegeben. EFFENBERGER fand Werte um 200. Nach neueren Messungen von KIESE beträgt die Affinitätssteigerung das 210-fache.

Diese hohe Affinität des Kohlenmonoxids bewirkt, daß eine geringe Menge von CO in der Einatemungsluft genügt, um größere Mengen des Blutfarbstoffes für Sauerstoffaufnahme und Transport zu blockieren. Geht man von der Voraussetzung aus, daß die Atemungsluft eine Sauerstoffkonzentration von 21 % O_2 besitzt, genügte bei einer 210-fach erhöhten Affinität des CO $1/210$ CO-Gehalt bei normaler Luftsauerstoffkonzentration, um nach genügend langer Exposition je 50 % des gesamten Blut-

farbstoffes mit Sauerstoff und 50 % mit CO zu besetzen. Auf die normale Luftsauerstoffkonzentration bezogen bedeutet dies, daß 0,1 % CO in der Atmungsluft eine Halbsättigung des Blut-

Abbildung 1:



O₂-Dissoziationskurve bei normalem Hb-Gehalt, bei 50 % Hb (Anämie) und bei 50 % COHb (nach GULLBERG, SWERSON und WOHLFAHRT).

farbstoffes bewirken könnte. Enthielt unsere Atmungsluft noch höhere Konzentrationen von Kohlenoxid, so könnte praktisch alles Hämoglobin zu COHb umgewandelt werden und der Tod wäre die Folge.

Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, wird die O₂-Dissoziation (Abgabe von Blut ans Gewebe) bei Vorliegen von COHb deutlich erschwert. Dies erklärt sich aus einer durch die COHb-Bildung zunehmende Alkalose des Blutes.

3. Derzeitige Problematik der Kohlenmonoxidvergiftung.

a. Die sogenannte chronische Kohlenmonoxidvergiftung.

Eine Vielzahl häufig widersprüchlicher Veröffentlichungen liegt über die chronische Kohlenmonoxidvergiftung, deren Symptomatik und Folgen vor. Gerade deshalb beansprucht sie ein besonderes Interesse der medizinischen Forschung. Die wichtigsten Feststellungen und Probleme leiten sich daraus ab, daß die menschliche Gesellschaft durch Industrialisierung, Motorisierung und ansteigenden Konsum von Genußmitteln sowie durch eine zunehmende Verschmutzung der Atmungsluft in weiten Bereichen des Lebens der chronischen Einwirkung von Kohlenoxyd ausgesetzt ist und noch immer eine Unterschiedlichkeit der Auffassungen, insbesondere über die Vergiftungswirkung, besteht.

Seitdem SYMANSKI den Begriff der "chronischen Kohlenoxidvergiftung" um 1936 nach eingehenden Studien der damals vorliegenden Literatur und sorgfältigen Erhebungen bei den Gefährdeten seines Aufsichtsbereiches eingeführt hat, fand dieser Krankheitsbegriff, vornehmlich in den skandinavischen Ländern, zunächst viele Verfechter. Infolge der kriegsbedingten Erdölausfälle betrieb man die Mehrzahl der noch verkehrenden Straßenfahrzeuge mit einem Gasgemisch, welches in eingebauten Generatoren erzeugt wurde. Dieses Generatorgas hatte einen hohen Gehalt an Kohlenoxid (oft mehr als 40 % CO). Man bezeichnet diese Periode auch als "Gen-Gas-Periode".

Eine Reihe skandinavischer Autoren (ALMGREN, NONO, LUMIO, GRUT u. a.) teilten damals Klagen und Befunde mit, die in erster Linie bei im Straßenverkehr Beschäftigten aufgezeichnet worden waren. Es handelte sich um einen Katalog unspezifischer Störungen, die allesamt als charakteristische Nebenerscheinungen bei vielerlei Gesundheitsstörungen

auftreten können.

Tabelle: 1

Symptome bei 1883 Patienten mit chronischer CO-Vergiftung
(nach ALMGREN).

Müdigkeit.....	92 %	Übelkeit.....	42 %
Apathie.....	54 %	verminderter Appetit ...	17 %
Stimmungswechsel....	62 %	gesteigerter Appetit ...	5 %
Gedächtnisstörung...	40 %	Abmagerung.....	42 %
Schlafstörung.....	66 %	Urindrang.....	39 %
Kopfschmerzen.....	87 %	verminderte Libido.....	22 %
Schwindel.....	69 %	verminderte Potenz.....	3 %
Geistesabwesenheit..	1 %	vermind. Alkoholtoler...	28 %
Herzsymptome.....	62 %	Schweißausbrüche.....	12 %
Magenbeschwerden....	17 %	Bewußtlosigkeit.....	7 %
Durchfall.....	6 %	Augensymptome.....	13 %

Später hat die Mehrzahl der skandinavischen Autoren ihre eigenen Veröffentlichungen nach kritischer Wertung der Gesamtumstände ganz wesentlich eingeschränkt.

Untersuchungen zur Frage der chronischen Kohlenoxidvergiftung wurden in Deutschland vor allem von BAADER und seinen Schülern, hiervon in erster Linie von PETRY an klinischen Fällen durchgeführt. Auf Grund dieser eigenen Erfahrung und unter Verwendung der skandinavischen Veröffentlichungen entstand die bedeutendste zusammenfassende Arbeit über die chronische Kohlenoxidvergiftung von PETRY.

Es ist charakteristisch für die Studien zur Kohlenoxidvergiftung, daß die überwiegende Anzahl der Arbeitsmediziner und Toxikologen die sogenannte chronische Kohlen-

oxidvergiftung ablehnt, während in besonderem Maße Kliniker immer wieder die länger andauernde Einwirkung geringgradiger Kohlenoxiddkonzentrationen für unerklärliche Gesundheitsstörungen verantwortlich machen.

Um die Existenz einer chronischen Kohlenoxidvergiftung als gegeben anzusehen, müßte Kohlenoxid in sehr geringen Konzentrationen Wirkungen hinterlassen, die im Einzelfall objektiv und subjektiv unauffällig blieben und daher nicht registriert werden. Nach häufiger Wiederholung jedoch müßte ein erkennbarer Summationseffekt auftreten, der ein auf diese Kohlenoxidwirkung beziehbares Krankheitsbild bieten würde.

Bei biologisch bedingtem, protrahiertem Sauerstoffmangel mäßigen Grades, treten auch bei erheblicher körperlicher Belastung keine nennenswerten Gesundheitsstörungen auf. Dies zeigten Untersuchungen der Schule KNIPPING bei Bewohnern der Anden- und Alpenhochtäler, sowie bei Bergsteigern. Es treten Anpassungserscheinungen auf, die keine erkenntlichen Krankheitsbilder haben. Hier wie dort wird auch über das Symptom der Vermehrung der roten Blutkörperchen berichtet.

Wenn man die der unbemerkten Kohlenoxideinwirkung zur Last gelegten Krankheitserscheinungen begründen soll, so bedarf es also der Annahme, daß Kohlenoxid spezifische Eigenschaften hat, die über die den Blutfarbstoff für den Sauerstofftransport blockierende Wirkung hinausgeht (z.B. besondere Affinität zum Myoglobin, Hemmung von Fermenten, spezifische Wirkung auf Nervenzellen, bzw. deren Stoffwechsel und ähnliches).

b. Die akute Kohlenmonoxidvergiftung.

Das Bild einer akuten Kohlenoxidvergiftung wird von mehreren Faktoren bestimmt.

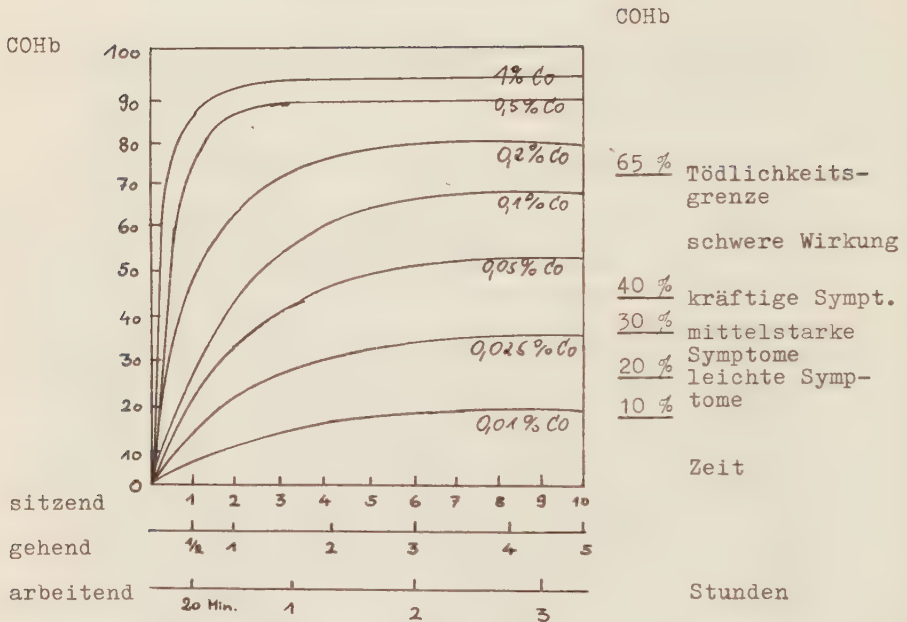
1. von der Höhe des CO-Gehaltes des eingeatmeten Luftgasgemisches,
2. von der Dauer der Einatmungszeit,
3. von dem Grad der Intensität der Beschäftigung zur Zeit der Einatmung,
4. von dem Gesundheitszustand der betreffenden Person.

In einer von J. MAY aufgestellten Tabelle läßt sich aus der Höhe der im Blut gemessenen COHb-Konzentration unter Berücksichtigung der seit der Einatmung verfloßenen Zeit und Tätigkeit auf die Höhe der eingeatmeten CO-Konzentration schließen. Damit kann der Grad der Schwere der Vergiftungserscheinungen annähernd bestimmt werden. Die klinischen Hauptsymptome sind Bewußtseinsverlust, Krämpfe, Atemnot und schließlich Erstickten. Über die untere Grenze einer beginnenden Kohlenoxidvergiftung findet man noch keine einheitliche Vorstellung. Die hygienische Grenzdosis wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben. KÖLSCH sieht die untere Grenzdosis bei 0,01 Vol. % CO, als toxische Werte nimmt er Konzentrationen von 0,02 - 0,05 Vol. % CO in der Einatmungsluft an. TELEKY bezeichnet 100 ppm über die Dauer von 8 Stunden eingeatmet, ebenfalls als untere Grenzdosis. Auch HENDERSON-HAGGARD sehen keine toxische Wirkung, wenn 0,01 Vol. % CO über mehrere Stunden eingeatmet wird.

Nach RODENACKER sind 300 ppm bei achtstündiger Arbeit als zulässig anzusehen. Nach MOESCHLIN fanden LEWEY und DRABKIN bei einer CO-Konzentration von 0,01 Vol. % histologische Schäden bei Versuchstieren (Hunden)

Der MAK-Wert ist seit kurzem auf 0,005 Vol. % in USA und Deutschland festgesetzt.

Abbildung: 2



Abhängigkeit der COHb-Bindung von der
geatmeten CO-Konzentration, der Zeit
und der Tätigkeit (nach J. MAY).

Klinisch spricht man von einer akuten Kohlenoxidvergiftung, wenn nach vorausgegangener Intoxikation akute Symptome und Krankheitsbilder auftreten. Bei einer langsam einsetzenden Vergiftung lassen sich subjektive Beschwerden bei einem Gesunden mit einem CO-Spiegel von 20 % noch nicht sicher feststellen. Erst bei Werten von 25 - 30 % COHb treten die ersten Symptome für eine akute Vergiftung auf. Für die-

sen Grad der Vergiftung findet man (FÜHNER, TELEKY, HENDERSON-HAGGARD, MOESCHLIN) meist einen Symptomenkomplex mit Kopfschmerz, Schwindelgefühl und Übelkeit. Bei 50 % COHb kommen Kreislaufkollaps und Bewußtseinsverlust hinzu. Bei höchstens 65 - 70 % COHb sind Atemstillstand und Tod die Folge. Wird reines CO unmittelbar inhaliert, so tritt schon nach wenigen Atemzügen Bewußtlosigkeit auf und bald der Tod ein.

Die Wirkung von Kohlenoxid bei Kindern und Kranken haben andere Ergebnisse gezeigt als bei Gesunden. Diese Erscheinungen konnten nach Massenvergiftungen beobachtet werden, so zum Beispiel bei anaemischen Personen. ZANGER beschrieb einen Fall, bei dem ein Patient nach einer akuten Kohlenoxidvergiftung mit tödlichem Ausgang nur einen COHb-Gehalt von 20 % CO hatte, jedoch an schwerer Anaemie litt.

Es ist natürlich, daß die CO-Bindungskurve bei Kindern, die eine zu ihrem Gewicht unverhältnismäßig große Körperoberfläche haben, wesentlich steiler verläuft, deshalb eine Vergiftung schneller als beim Erwachsenen auftritt. Dies erklärt sich aus dem O₂-Stoffwechsel, der vom Verhältnis Körperoberfläche/Gewicht abhängt. Aus dem erhöhten O₂-Bedarf kranker oder arbeitender Menschen erklärt sich bei diesen die ebenfalls beschleunigte CO-Bindung.

4. Experimentelle Untersuchungen.

a. Versuchsanordnung der Apparatur.

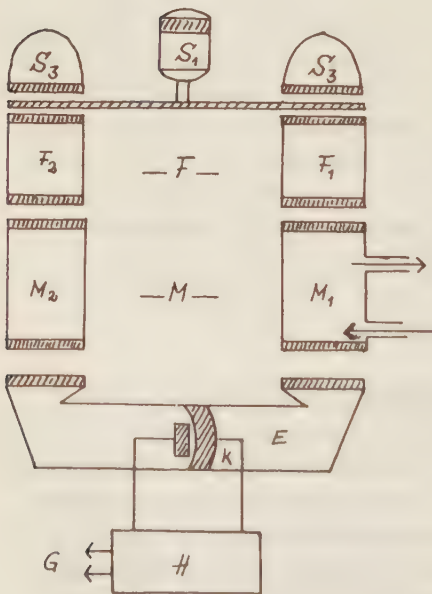
Die Untersuchungen wurden in einem strömenden Gasgemisch vorgenommen. Auch nach FODOR liefern sie die zuverlässigsten Ergebnisse. Dabei fallen folgende störenden Faktoren fort: CO₂-Anhäufung, steigender Feuchtigkeitsgehalt, ansteigende Temperaturen, ungenügende Gasmischung

und Zersetzungsvorgänge, die bei Untersuchungen in einem ruhenden Gasgemisch verhältnismäßig rasch auftreten.

Um eine größtmögliche Konstanz gegenüber allen diesen störenden Faktoren zu gewährleisten, wurden die Versuche in einem geschlossenen System gefahren. Abb. nächste Seite.

Das geforderte Luftgasgemisch während der protrahierten Versuchsreihen wurde automatisch überwacht und registriert. Der CO-Gehalt durch das Gerät "URAS" und der O_2 -Gehalt durch das Gerät "MAGNOS", ein Sauerstoffmeßgerät der DRÄGERWERKE.

Abbildung: 3



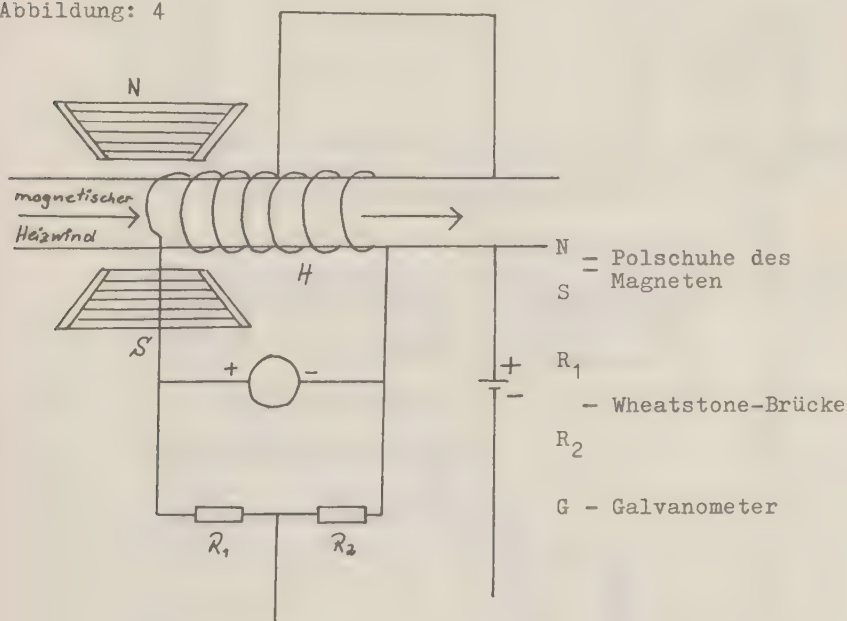
- S - Strahler und Parabolspiegel
- S₃ - Blendenrad
- S₄ - Motor
- F - Filterküvette
- F₁ - Filterkammer
- F₂ - Filterkammer
- M - Meßküvette
- M₁ - Analysenkammer
- M₂ - Vergleichskammer
- E - Empfänger
- K - Membrankondensator
- H - Verstärker
- G - zum Anzeige- oder Registrierinstrument

Grundprinzip des "URAS" Infrarotabsorptionsschreibers.

Das Gerät "URAS" ist ein Infrarotabsorptionsschreiber, der zur selektiven Messung einzelner Gaskomponenten, in unserem Fall Kohlenmonoxid, dient. Diese Gaskomponenten absorbieren im infraroten Wellenbereich Strahlungsenergie. Jedes Gas hat seine spezifischen Absorptionsbanden im Infraroten. Ihre Messung erfolgt in Volumenprozent.

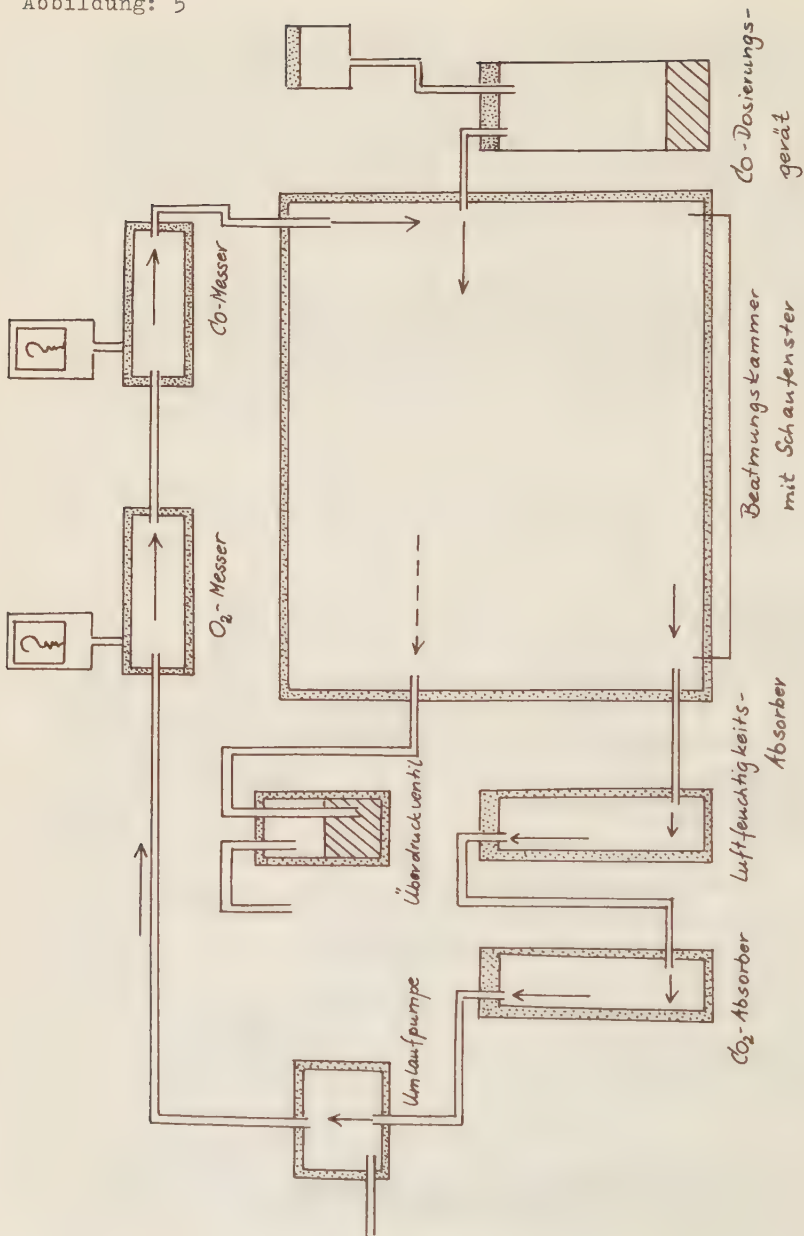
Das Sauerstoffmeßgerät "MAGNOS" beruht auf dem Prinzip, daß magnetisch erzeugte Gaswinde im Verlauf ihrer Strömung Wärme entwickeln. Die dabei entstehenden Temperaturanstiege sind für jedes Gas spezifisch. Sie werden in elektrische Impulse umgesetzt.

Abbildung: 4



Grundschialtung der O₂-Meßbrücke
des Sauerstoffmeßgerätes "Magnos".

Abbildung: 5



Beide Geräte waren mit Schreibvorrichtungen kombiniert, die den CO - und O_2 -Gehalt des Luftgasgemisches fortlaufend optisch sichtbar registrierten. Etwaige Abweichungen von der geforderten Konzentration konnten somit sofort bemerkt und korrigiert werden. Während des Versuchsablaufes wälzte der Kompressor das Luftgasgemisch ständig um. Luftfeuchtigkeit und Kohlensäuregehalt wurden durch Kaliumchlorid bzw. Spezialnatronkalk (Atemkalk) konstant gehalten.

Zur Durchführung der ersten Aufgabe wurden Tierkollektive von Rhesusaffen gebildet. Gegenüber Experimenten, die in kleinerem Umfang mit anderen Versuchstieren zum Problem der chronischen Kohlenoxidvergiftung durchgeführt worden waren (BÖDICKER 1922, SÜFFLE 1934, LEWEY und DRABKIN 1944, GULLBERG, SWENSSON und WOHLFART 1947), zeigten die Rhesusaffen gut vergleichbare physiologische Eigenschaften und anatomische Verhältnisse mit menschlichen Gegebenheiten.

b. Vergleichende Übersicht über die physiologischen Eigenschaften von MENSCH und AFFE (Rhesusaffe).

Die vergleichende Übersicht wurde so zusammengestellt, wie sie für die Kohlenmonoxidintoxikation und Sauerstoffmangelbeatmung von besonderem Interesse ist.

Tabelle: 2

<u>Eigenschaften</u>	<u>Mensch</u>	<u>Affe</u>
Gewicht	ca. 70 000 g	ca. 2 500 g
Hämoglobin auf 100 ccm Blut	14,0 - 16,0 g	14,0 - 16,0 g
Erythrozyten in einem ccm Blut	ca. 5000 000	ca. 5000 000

Fortsetzung der Tabelle Nr. 2 von Seite 17.

<u>Eigenschaften</u>	Mensch	Affe
Sättigungsindex	ca. 190	ca. 190
Pulsfrequenz	60 - 80 pro. Min.	210 - 260 pro. Min.
Atemfrequenz	12 - 16 pro. Min.	50 - 70 pro. Min.
Blutmenge gesamt	5 000 - 5 500 ccm	325 - 350 ccm
Blutmenge pro kg	75 ccm	140 ccm
Hämoglobin gesamt	700 - 800 g	50 - 55 g
Hämoglobin pro kg	11 - 12 g	ca. 21 g
Gasbindungsvermögen		
gesamt	1700 - 1800 ccm	65 - 75 ccm
pro kg	ca. 15 ccm	ca. 28 ccm
Sauerstoffbedarf		
gesamt	400 ccm	25 ccm
pro kg	ca. 5,5 ccm	ca. 10 ccm
Atemvolumen gesamt	ca. 5 000 ccm	ca. 325 ccm
pro kg	ca. 72 ccm	ca. 140 ccm
Atemzugvolumen		
gesamt	ca. 350 ccm	ca. 5,5 ccm
pro kg	ca. 5 ccm	ca. 2,2 ccm

5. Allgemeine und klinische Untersuchungen.

a. Tierbefunde vor der Exposition.

Die Tierkollektive bestanden aus zwei Gruppen zu je zwei Rhesusaffen. Vor Beginn der Versuchsreihe unter den Bedingungen einer chronischen Kohlenoxidintoxikation wurden die physiologischen Ausgangswerte bestimmt und im Abstand von 14 Tagen kontrolliert.

1. Kollektiv A.

Das Tierkollektiv A bestand aus den Tieren Nr. 938 und Nr. 939. Untersucht wurden das allgemeine Blutbild, das Differentialblutbild, der Blutzucker und die Serumtransaminasen. Die Ausgangswerte wurden am 2. 3. 1964 bestimmt (Untersuchung 1), die Kontrolle (Untersuchung 2) erfolgte am 16. 3. 1964, 14 Tage später.

2. Kollektiv B.

Das Tierkollektiv B bestand aus den Tieren Nr. 22 und Nr. 951. Untersucht wurden das allgemeine Blutbild, das Differentialblutbild, der Blutzucker und die Serumtransaminasen. Die Ausgangswerte wurden am 4. 6. 1964 bestimmt (Untersuchung 1), die Kontrolle (Untersuchung 2) erfolgte am 18. 6. 64, 14 Tage später.

Außerdem wurden als physiologische Ausgangswerte die Ableitung der Herzstromkurve je zweimal vorgenommen.

b. Versuchsbedingungen und praktische Durchführung.

I. Kollektiv A (zwei Tiere).

Expositionsdauer..... : 526 Std. in 3 Monaten
 Luftgasgemisch..... : 200 ppm = 0,02 Vol. % CO
 COHb-Konzentration..... : 12,5 % COHb
 Sauerstoffkonzentration.... : 20,0 % O₂

II. Kollektiv B (zwei Tiere).

Expositionsdauer..... : 511 Std. in 3 Monaten
 Luftgasgemisch..... : 400 ppm = 0,04 Vol. % CO
 COHb-Konzentration..... : 18,5 % COHb
 Sauerstoffkonzentration.... : 20,0 % O₂

Diesen Bedingungen wurden beide Tierkollektive in den folgenden Versuchen unterzogen.

Die Tiergruppen befanden sich täglich 8 Stunden, außer Sonntags, in dem jeweils geforderten Gasgemisch. In regelmäßigen Abständen wurden sie folgenden Untersuchungen unterzogen:

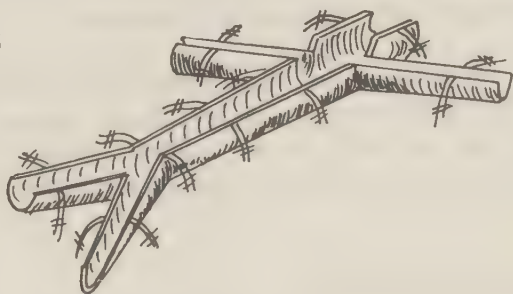
1. Bestimmung des Blutstatus,
2. Bestimmung des COHb,
3. Bestimmung des Blutzuckers,
4. Bestimmung der Serumtransaminasen,
5. Ableitung der Herzstromkurve.

Die Tiere lebten außerhalb des Versuchsapparates unter normalen Bedingungen. In ihrer physiologischen Verhaltensweise verhielten sie sich gegenüber den experimentalfreien Tieren lebhafter und aggressiver. Ihre Angst und Abwehrreaktion ist wohl infolge der täglichen Experimente zu erklären.

Während der Versuche hockten sie meist in einem Winkel der Beatmungskammer beieinander. Plötzliche Bewegungen von Personen im Sichtbereich der Tiere rief bei ihnen nicht wie zu erwarten einen Fluchtreflex, sondern gesteigerte Aggressivität und Wachsamkeit hervor.

Bei der Blutabnahme von Versuchstieren wurde folgende Methode angewandt: Das Versuchstier wurde in der Weise festgeschallt, wie aus der nebenstehenden Abbildung ersichtlich ist.

Abbildung: 6



Vorrichtung zur Fixation von Versuchstieren bei der Blutentnahme und EKG-Ableitung (Hartgummischale).

Mit Hilfe eines Skalpell's wurde eine Ohrvene angeschnitten und das austretende Blut aufgefangen. Die Entnahme des Blutes aus der Ohrvene hat folgende Vorteile: Man kann einmal die erforderliche Blutmenge genau dosieren und zum anderen können beliebig zahlreiche Blutentnahmen wiederholt werden, ohne die Gefäße ganz zu zerstören und damit nachfolgende, weitere Entnahmen zu erschweren. Ferner ist die Gefahr einer Hämolyse gering.

c. Bestimmung des COHb-Gehaltes.

In größeren zeitlichen Abständen wurde der COHb-Spiegel des jeweiligen Tierkollektivs nach der COHb-Bestimmungsmethode von OETTEL gemessen. Die Methode beruht auf dem Prinzip, daß eine bestimmte Blutmenge durch 0,01 %iges Ammoniak hämolysiert wird. Dieser Blutlösung wird dann Natriumhyposulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) zugesetzt, wobei das vorhandene Oxyhämoglobin zu Hämoglobin reduziert wird, während das Kohlenoxidhämoglobin unverändert bleibt. Diese Lösung wird gegenüber einer Leerwertlösung spektralanalytisch gemessen und der COHb-Gehalt ermittelt.

Diese Meßmethode hat eine Genauigkeit von ca. $\pm 2\%$ COHb und ist nur für Analysen innerhalb kurzer Zeit nach der Entnahme geeignet. Unter den Experimenten wurden bei den Versuchstieren folgende Werte ermittelt:

I. Tierkollektiv A:

Tabelle: 3

		<u>Tier 938</u>	<u>Tier 939</u>
CO-Konzentration		200 ppm	200 ppm
zeitliche Exposition		8 Std.	8 Std.
Anzahl der Messungen		3	3
gemessener COHb-Gehalt	a	15,5 mg %	15,6 mg %
	b	12,5 mg %	14,0 mg %
	c	10,1 mg %	11,5 mg %

Der maximale Wert lag für Tier Nr. 938 bei 15,5 mg %, der minimale bei 10, 1 mg %. Für alle Werte zusammen ergibt sich ein Durchschnittswert von 12,5 mg % COHb.

Für Tier Nr. 939 aus dem gleichen Kollektiv betrugen die Werte maximal 15,5 mg %, minimal 11,5 mg % und der resultierende Durchschnitt aus allen Werten war 13,7 mg % COHb.

Der Sollwert des COHb bei einer eingeatmeten Konzentration von 0,02 Vol. % beträgt bei einer Konzentration von 200 ppm 15,0 %. Bei den ermittelten Werten des ersten Kollektivs fand sich eine Abweichung von minus 2,3 % COHb.

II. Tierkollektiv B:

Tabelle: 4

	<u>Tier 22</u>	<u>Tier 951</u>
CO-Konzentration	400 ppm	400 ppm
zeitliche Exposition	8 Std.	8 Std.
Anzahl der Messungen	2	2
gemessener COHb-Gehalt	a	19,5 mg %
	b	17,7 mg %
		20,0 mg %

Der bestimmte Maximalwert betrug für das Tier Nr. 22 19,5 mg % COHb, der minimale Wert 17,7 mg % COHb. Als Durchschnittswert wurde für die Exposition gegenüber 400 ppm für Nr. 22 18,6 mg % COHb, sowie für das Tier Nr. 951 ein Maximalwert von 20,0 mg % und ein Minimal-

wert von 16,5 mg % COHb gefunden. Der errechnete Durchschnittswert beträgt 18,25 mg % COHb.

Der Sollwert des COHb bei einer Exposition gegenüber 400 ppm = 0,04 Vol. % CO beträgt ca. 28. Die Abweichung belief sich auf ca. 9,5 mg % COHb.

Die Differenz der gefundenen Werte von den Sollwerten bei den gegebenen CO-Konzentrationen lassen sich dadurch erklären, daß erstens die Meßmethode eine Fehlerquelle hat und daß zweitens von dem Zeitpunkt der Herausnahme der Tiere aus der geschlossenen Versuchsanlage bis zur Abnahme der benötigten Blutmenge ein Teil des COHb abgeatmet worden ist, der mit Höhe des COHb-Spiegels zunimmt.

Die Bestimmung des COHb-Wertes bei den Tierkollektiven nach protrahierter Exposition in einer geforderten Luftgaskonzentration stellt somit eine Kontrolle für die Genauigkeit und Konstanz der gefahrenen Versuche dar. Sie ist bei den Versuchen mit 2,0 - 9,5 % COHb-Abweichung ohne Berücksichtigung der Fehlerquellen erreicht worden.

Die Kontrolle der COHb-Werte von Versuchstieren bei Expositionen in Luftgasgemischen wurde auch bei den später beschriebenen Versuchen über das Verhalten eines bedingten Reflexes beibehalten.

d. Verhalten des Blutstatus.

Nach den üblichen Methoden wurde der Blutstatus angefertigt. Bestimmt wurde die Anzahl der Erythrozyten, der Leukozyten, der Hämoglobingehalt und der Färbeindex im Rahmen des allgemeinen Blutbildes. Die Zählung der Erythrozyten und Leukozyten erfolgte in der BÜRKER-Zählkammer.

Die Differentialblutbilder wurden nach MAY-GRÜNWALD und GIEMSA gefärbt und nach BÜRKER ausgezählt.

I. Tier Nr. 938 (Kollektiv A).

Der Blutstatus war in den Leerversuchen unauffällig. Während der Versuche trat eine leichte Erhöhung der Erythrozyten auf sowie eine geringe Leukozytose mit maximalen Werten um 16 000. Sonst blieb der Blutstatus unauffällig. Bei der Nachuntersuchung zeigte sich zunächst eine deutliche Blutarmut, die bei der Kontrolluntersuchung 14 Tage später nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Die Ursache wird bei der raschen Normalisierung der patholog. Werte in einem Laboratoriumsfehler zu suchen sein.

Das Differentialblutbild blieb in den Leerversuchen unauffällig. Während der Versuche war eine geringe Lymphozytose zu beobachten.

II. Tier Nr. 939 (Kollektiv A).

Bei den Leerversuchen war der Blutstatus unauffällig. Es zeigte sich während der Versuche eine Zunahme der Erythrozyten von durchschnittlich 3,33 Mill. auf durchschnittlich 6,7 Mill.. Auch trat eine leichte Leukozy-

tose auf mit maximalen Werten von 18 000. Der Hb-Wert blieb unauffällig.

Bei der Nachuntersuchung verschoben sich die veränderten Werte wieder zur Norm hin.

Das Differentialblutbild zeigte sich unauffällig außer einer Lymphozytose und Monozytose. Letztere betrug 5 %, sie normalisierte sich wieder nach Beendigung der Versuche.

III. Tier Nr. 22 (Kollektiv B).

Im Blutstatus war zunächst eine leichte Blutarmut von 9,9 g Hb zu beobachten. Eine deutliche Leukozytose von 50 000 fand sich bei den Leerversuchen. Auf Grund des praktisch unveränderten Differentialblutbildes ist dieser Wert wahrscheinlich auch für einen Laboratoriumsfehler zu erklären. Sie normalisierte sich später. Ebenso lag eine leichte Monozytose von 2 % Monozyten vor.

Eine Nachuntersuchung war nicht möglich, da das Tier kurz nach Beendigung der Versuchsreihe an Darm-Tbc verstarb.

IV. Tier Nr. 951 (Kollektiv B).

Der Blutstatus blieb insgesamt gesehen unauffällig. Es wurde eine leichte Leukozytose mit einem Maximalwert von 21 700 Leukozyten beobachtet. Die gefundenen Werte der Leerversuche, Versuche und Nachuntersuchungen wichen nicht nennenswert voneinander ab.

Die erste Nachuntersuchung des Tieres Nr. 951 konnte

infolge mangelhafter Blutgewinnung nicht durchgeführt werden.

Im Differentialblutbild wurde ein Auftreten von 2 % Basophilen beobachtet. Außerdem lag eine durchschnittliche Lymphozytose von durchschnittlich 69,3 % vor.

e. Verhalten des Blutzuckers.

Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Methode von CRECELIUS-SEIFERT durchgeführt. Zunächst wird durch Picrinsäure Eiweiß aus verdünntem Blut ausgefällt. Nach Filtration wird die Lösung mit Natronlauge (NaOH) erhitzt. Durch Anwesenheit von Blutzucker entsteht dabei die rote Picrinsäure. Die Werte werden kolorimetrisch ermittelt.

Bei den Blutzuckerwerten handelt es sich im Folgenden bei allen Untersuchungen um Nüchternwerte.

Bei beiden Tierkollektiven fanden sich während und nach Beendigung der Versuchsreihen keine nennenswerten Veränderungen des Blutzuckerspiegels. Die Werte bewegten sich im Normbereich. Der maximale Durchschnittswert lag bei 150 mg % bei einer Exposition gegenüber 200 ppm. Für 400 ppm betrug der entsprechende Wert 105 mg %. Die tiefsten Werte bewegten sich an der unteren Grenze des Normbereiches. Man findet nicht die Erhöhungen des Blutzuckerspiegels bei protranterten Vergiftungen, wie sie bei der akuten CO-Intoxikation nachgewiesen worden sind. In Versuchsreihen mit akuten CO-Vergiftungen hat H. WIELAND Blutzuckeranstiege bei Rhesusaffen regelmäßig festgestellt. Dabei fand er eine Steigerung der normalen Werte von 110 bzw. 120 mg % auf durchschnittlich 205 mg %.

Die Kontrolluntersuchungen nach den letzten Vergiftungen ergaben eine deutliche Erhöhung der Blutzuckerspiegel ge-

genüber den Normalwerten auf 160 bzw. 170 mg %, die am vierten Tag noch nachzuweisen war. MOESCHLIN führt den Anstieg des Blutzuckerspiegels bei akuten CO-Vergiftungen als Beweis für eine Spezifität des CO zurück.

WIELAND hat durch Reduktion der Sauerstoffkonzentration in der Einatemungsluft unter 10 %, also im Sauerstoffmangel, ebenfalls Blutzuckeranstiege nachweisen können, wie sie bei Kohlenoxidvergiftungen beschrieben worden sind. Er fand Werte, die auf über 300 mg % angestiegen waren. Ebenso wies er nach, daß nach akuter Schwefelwasserstoffvergiftung extrem hohe Werte, 640 mg % agonal gemessen, zu finden waren.

Es soll hier nicht die Aufgabe sein, die Spezifität der Blutzuckeranstiege bei akuten Kohlenoxidvergiftungen zu diskutieren.

In den beschriebenen Versuchen wurden jedenfalls bei subakuten Kohlenoxidvergiftungen keine nennenswerten Verschiebungen der Blutzuckerwerte aus dem Normbereich gefunden.

f. Verhalten der Serumtransaminasen.

Im Rahmen der gestellten Aufgaben wurden auch die Transaminasen bestimmt (S G O T und S G P T). Bei der Bestimmung der Serumtransaminasen werden folgende Überlegungen angestellt:

Im Gewebe kommen Fermente vor, die den Übergang von Aminosäuren auf Ketosäuren katalysieren. Diese Fermente, Transaminasen bezeichnet, sind im Serum normalerweise nur in geringer Menge vorhanden. Beim Zellzerfall, z.B. Herzinfarkt, Leberzerfall, Nekrosen und anderen degenerativen

Zellveränderungen treten diese Fermente jedoch in das Blut über. Ein erhöhter Transaminase-Fermentspiegel im Serum läßt unter Umständen wichtige diagnostische Schlüsse zu. Der reaktive Ablauf zeigt sich in folgenden physiologisch-chemischen Reaktionen:

a.

α -Ketoglutar säure + Asparaginsäure = Glutaminsäure + Oxal-
essigsäure.

Katalysiert wird diese Gleichgewichtsreaktion durch die Se-
rum-Glutaminsäure-Oxallessigsäure-Transaminase. (S G O T)

b.

α -Ketoglutar säure + Alanin = Glutaminsäure + Brenztrauben-
säure.

Die Serum-Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase
(S G P T) katalysiert diese Gleichgewichtsreaktion.

Die Aktivität der Transaminasen wird in Einheiten gemes-
sen, die den unter definierten Bedingungen gebildeten Ke-
tonsäuren proportional sind. Bei der Durchführung zur Be-
stimmung der Transaminasen läßt man das Serum eine be-
stimmte Zeit bei einer bestimmten Temperatur (37° Cel.)
auf ein gepuffertes Substrat von α -Ketoglutar säure und
Asparaginsäure bei S G O T bzw. α -Ketoglutar säure und
Alanin bei S G P T einwirken. Je nach Enzymaktivität neh-
men nun im Reaktionsansatz die α -Ketoglutar säure ab und
die Oxallessigsäure bzw. Brenztraubensäure zu. Die im An-
satz vorhandenen Ketonsäuren werden in das Dinitrophenyl-
hydrazon übergeführt. Da das Dinitrophenylhydrazon der
Oxallessigsäure und Brenztraubensäure bei der angegebenen
Wellenlänge eine stärkere Extinktion aufweist als das
der α -Ketoglutar säure hat, ist die Zunahme der Extink-
tion gegenüber einem Leeransatz ein Maß für die im Se-
rum vorhandene Enzymaktivität.

Die Analyse der Serumtransaminasen wurde bei den beiden Tierkollektiven systematisch nach der vorher beschriebenen Methode durchgeführt und in regelmäßigen Zeitabständen während der laufenden Versuche wiederholt.

Während der Versuchsreihen konnten im Verhalten der Transaminasen bei 3 Tieren (Kollektiv A Nr. 938 und Nr. 939 sowie Kollektiv B Nr. 951) geringe aber deutliche Erhöhungen der S G O T beobachtet werden. Die maximalen Durchschnittswerte bewegten sich bei 53 m.U. (Kollektiv A) und 61,3 m. U. (Kollektiv B).

S G P T - Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Diese Erhöhungen der Transaminasewerte sind durch LUND und WIELAND in stärkerem Maße bei akuten CO-Intoxikationen an Rhesusaffen beobachtet worden. Wie die dabei anschließend durchgeführten pathologisch-histologischen Untersuchungen zeigten, sind hierfür insbesondere die pathologischen Veränderungen in der Leber und im Herzmuskel bedeutend für den Anstieg der Transaminasen.

Bei den nach 1 bzw. 14 Tagen durchgeführten Kontrollen bewegten sich die Werte wieder im Normbereich.

Eine Kontrolle der Transaminasen des zweiten Kollektivs war nicht mehr möglich, da eine Blutentnahme infolge fehlender beziehungsweise verödeter Gefäße nicht mehr gelang.

I. Tierkollektiv A.Tier Nr. 938.Tabelle: 5

<u>Blutbild</u>	<u>Leerversuche</u>		<u>Versuche</u>			<u>Nachuntersuch.</u>	
	a	b	a	b	c	a	b
Hb %	75,5	77,0 %	100 %	95 %	100 %	58,3 %	81 %
FI.	1,04	1,06	1,04	0,77	0,88	0,54	1,07
Ery. (Mill.)	3,62	3,60	7,20	6,20	6,10	5,40	4,40
Leuko	11 000	12 400	15 400	16 800	10 700	13 100	18 200

Differentialblutbild

Basophile	-	-	-	-	-	-	-
Eosinophile	-	2	1	1	-	1	2
Myelozyten	-	-	-	-	-	-	-
Jugendliche	-	-	-	-	-	-	-
Stabkernige	-	-	-	2	-	-	1
Segmentkern.	48	31	31	51	50	50	55
Lymphozyten	42	66	67	43	48	46	42
Monozyten	-	1	1	3	2	2	-

Blutzucker

154 mg% 145mg%	160 mg% 110 mg%	115mg% 105mg%
Durchschnitt:	Durchschnitt:	Durchschnitt:
149,5 mg %	144,5 mg %	110 mg %

Fortsetzung der Tabelle 5.

Transaminasen	Leerversuche		Versuche			Nachuntersuch.	
	a	b	a	b	c	a	b
SGOT	35	31	48	51	50	28	15
SGPT	31	24	17	20	18	14	9

Tier Nr. 939.

Tabelle: 6

Blutbild	Leerversuche		Versuche			Nachuntersuch.	
	a	b	a	b	c	a	b
Hb %	82 %	85 %	98 .	104 %	98,4 %	69 %	80,6 %
FI.	1,02	1,12	0,96	0,74	0,734	0,59	0,72
Ery.(Mill.)	4,0	3,47	5,2	7,0	7,2	5,8	5,6
Leuko.	13 000	13 100	7 800	18 000	15 300	27 600	17 400

Differentialblutbild

Basophile	-	-	-	-	-	-	-
Eosinophile	1	1	1	-	1	-	1
Myelozyten	-	-	-	-	-	-	-
Jugendliche	-	-	-	-	-	-	-
Stabkernige	2	1	-	2	2	3	1
Segmentkern.	63	40	36	51	46	70	50
Lymphozyten	35	58	62	44	46	27	48
Monozyten	-	-	1	3	5	-	-

Fortsetzung der Tabelle 6.

<u>Blutzucker</u>	<u>Leerversuche</u>	<u>Versuche</u>	<u>Nachuntersuch.</u>
	152mg% 130mg% Durchschnitt 141 mg %	155 mg% 145 mg% Durchschnitt 150 mg %	132mg% 108mg% Durchschnitt 120 mg %

Transaminasen

SGOT	48	36	56	59	44	13	19
SGPT	27	18	19	21	17	8	12

II. Tierkollektiv B.

Tier Nr. 22.

Tabelle: 7

<u>Blutbild</u>	<u>Leerversuche</u>		<u>Versuche</u>			<u>Nachuntersuch.</u>	
	a	b	a	b	c	a	b
Hb %	62 %	80,4 %	78 %	74,3 %	78,2 %	-	-
FI.	0,62	0,902	0,62	0,67	0,69	-	-
Ery.(Mill.)	5,00	3,70	5,80	5,60	5,70	-	-
Leuko.	50 000	13 200	16 200	10 900	12 400	-	-

Fortsetzung der Tabelle 7.

Differential- blutbild	Leerversuche		Versuche			Nachuntersuch.	
	a	b	a	b	c	a	b
Basophile	-	-	-	-	-	-	-
Eosinophile	2	-	3	1	-	-	-
Myelozyten	-	-	-	-	-	-	-
Jugendliche	-	-	-	-	-	-	-
Stabkernige	1	4	3	1	2	-	-
Segmentkern.	24	33	23	38	32	-	-
Lymphozyten	72	60	70	61	63	-	-
Monozyten	1	3	1	-	3	-	-

Blutzucker

130mg%	80 mg%	110 mg%	60 mg%	verstorben
Durchschnitt		Durchschnitt		
105 mg %		33 mg %		

Transaminasen

SGOT	-	50	28	36	-	-	-
SGPT	-	13	10	17	-	-	-

Tier Nr. 951.

Tabelle: 8

<u>Blutbild</u>	<u>Leerversuche</u>		<u>Versuche</u>			<u>Nachuntersuch.</u>	
	a	b	a	b	c	a	b
Hb %	72 %	91,8 %	80,4 %	72,1 %	84 %	-	80,4 %
FI.	0,76	1,04	0,69	0,59	0,70	-	0,62
Ery. (Mill.)	4,74	4,80	5,80	6,10	6,00	-	6,40
Leuko.	19 000	12 600	11 400	21 700	16 200	-	20 100

Differentialblutbild

Basophile	1	1	-	-	-	-	-
Eosinophile	2	-	1	1	-	-	2
Jugendliche	-	-	-	-	-	-	-
Myelozyten	-	-	-	-	-	-	-
Stabkernige	1	1	2	2	1	-	1
Segmentkern.	28	30	25	28	38	-	60
Lymphozyten	69	68	70	69	66	-	36
Monozyten	-	-	1	-	1	-	1

Blutzucker

130 mg% 75 mg%	90 mg % 70 mg %	80 mg% 102 mg%
Durchschnitt	Durchschnitt	Durchschnitt
108 mg %	80 mg %	91 mg %

Fortsetzung der Tabelle 8.

<u>Transaminasen</u>	<u>Leerversuche</u>		<u>Versuche</u>			<u>Nachuntersuch.</u>	
SGOT	38	34	88	73	23	-	-
SGPT	48	17	25	29	9	-	-

Herzstromkurven

Bei zwei Versuchstieren wurden eingehende Untersuchungen der Herzstromkurven durchgeführt.

Nr. 938:1. am 5.2.1964

Normaltyp, Herzschlagfrequenz 206 p.M.

Überleitungszeit = 0,3"

Kammerschwankung = 0,12"

Endstrecken und Finalwellen ohne sicher erkennbare Besonderheiten, im ganzen unauffälliger Kurvenverlauf.

2. am 14.4.1964

Nach einmonatiger Exposition gegenüber 200 ppm CO-Gehalt der Einatemungsluft (COHb-Spiegel im Durchschnitt 14 %).

Normaltyp, Herzschlagfrequenz 230 p.M.

Überleitungszeit = 0,28"

Kammerschwankung = 0,20"

Vorhofswelle in Extremitätenableitung II deutlich verstärkt. Senkung der Endstrecke in allen Ableitungen, unter die isoelektrische Linie. Kräftige, spitze Anhebung der Finalwelle in Extremitätenableitung II.

3. am 7.10.1964

Nach dreimonatiger Exposition gegenüber 200 ppm CO-Gehalt in der Einatemungsluft (COHb-Spiegel im Durchschnitt 13,8 %).

Keine Lageveränderung, Herzschlagfrequenz 240 p.M. Veränderungen der Kurven wie bereits für den 14.4. beschrieben, jetzt aber deutliche Anhebung der Vorhofswellen in Extremitätenableitung II und III. Deut-

liche Senkung der Endstrecken und deutliche Anhebung der Finalwellen ebenfalls in den Ableitungen II und III.

Nr. 939: 1. am 5.2.1964

Normaltyp, Herzschlagfrequenz 154 p.M.

Überleitungszeit = 0,38"

Kammerschwankung = 0,12"

Endstrecken und Finalwellen zeigen keine sicher erkennbaren Besonderheiten. Im Ganzen unauffälliger Kurvenverlauf.

2. am 14.4.1964

Nach einmonatiger Exposition gegenüber 200 ppm CO-Gehalt der Einatemungsluf (COHb-Spiegel im Durchschnitt 15 %).

Normaltyp, Herzschlagfrequenz 184 p.M.

Überleitungszeit = 0,32"

Kammerschwankung = 0,12"

Gegenüber dem Befund vom 5.2.1964 ist eine Vorhofswelle in der Extremitätenableitung deutlich angehoben und vergrößert.

3. am 7.10.1964

Nach dreimonatiger Exposition gegenüber 200 ppm CO-Gehalt der Einatemungsluft (COHb-Spiegel im Durchschnitt 15 %).

Keine Lageveränderung, Herzschlagfrequenz 164 p.M. Veränderungen der Kurve wie bereits für den 14.4. 1964 beschrieben, jedoch etwas verstärkt. Besonders deutlicher Anstieg der Vorhofswelle und jetzt auch erkennbare Senkung der Endstrecke in der Extremitätenableitung II.

Aus diesen Herzstromkurven lassen sich geringe Veränderungen des Verlaufs erkennen, wie sie früher schon für Kohlenmonoxidwirkung bei Vorliegen geringer oder mäßiger Konzentration in der Einatemungsluft und damit auch im Blut bzw. für Sauerstoffmangel mäßigen Grades beschrieben worden sind.

6. Prüfung der direkten und bedingten Reflexe.

a. Einleitung.

Der Begriff der bedingten oder besser erlernten Reflexe wurde von dem russischen Physiologen PAWLOW geprägt. Er fand bei Untersuchungen der Sekretion von Verdauungssäften, speziell der Speichelsekretion, daß die Funktion der Speicheldrüsen von zahlreichen äußeren Faktoren unter anderem abhängig ist. Bei der Auswertung seiner Ergebnisse gelang es PAWLOW diese äußeren Faktoren zu analysieren. Durch Ausschaltung einzelner Faktoren konnte er neben dem angeborenen, unbedingten Speicheldrüsenreflex einen neuen bedingten Reflex nachweisen. Der Erfolg der Versuche stand in direkter Abhängigkeit zur Anzahl der Versuche.

Die bedingten Reflexe lassen sich in großer Zahl bei den verschiedensten Versuchstieren einüben. Die Einübung der erlernten Reaktionen ist dabei von den individuellen Eigenschaften der Versuchstiere abhängig.

In der Folge der nun beschriebenen Versuche handelt es sich um Untersuchungen eines bedingten Reflexes bei Rhesusaffen in einem Luftgasgemisch. Als Reflex wurde der Fluchtreflex gewählt, nach P. HOFFMANN ein typischer Vertreter der Fremdreflexe, bei denen gereiztes und Erfolgsorgan nicht identisch sind.

Die Fluchtreflexe wurden bei den jeweiligen Versuchstieren durch niederfrequente Stromstöße ausgelöst. Die Stromstärke schwankte im Bereich von 2-4 Ampere. Der Boden des Versuchskastens war in seiner Gesamtheit mit einer Metallplatte ausgelegt. Diese Metallplatte bestand aus einzelnen, parallel angeordneten Metalleisten, die in einer Höhe von 3 cm über dem Kastenboden verliefen. Damit war der Möglichkeit eines während des Versuchsablaufes ausgelöst

und störenden Kurzschlusses, der durch herunterfallende Fremdkörper (Papier, Kot, Urin) hätte ausgelöst werden können, vorgebeugt.

Über Anschlüsse war die Matte mit dem Stromnetz verbunden. Die Versuchstiere konnten die Matte während des Versuches nicht verlassen. Sie hatten auch keine Möglichkeit während des Versuchs an den Wänden hochzuklettern um so den Stromstößen zu entgehen, da der Kasten innen glatt verkleidet war.

Um den Tieren jedoch die Möglichkeit zu geben, den Stromstößen zu entgehen und damit den Fluchtreflex zu demonstrieren, konnten sie einen Holzstab anspringen und daran hochklettern. Er war zentral an der Decke befestigt und pendelte frei im Raum. Der Holzstab wurde nach Erlernen des Fluchtreflexes so verkürzt, daß die Tiere ohne schnelle Ermüdung nicht übermäßig lange daran hängen konnten und damit mehrmalige nacheinander ablaufende Wiederholungen eines Versuches verhinderten.

Vor Auslösung der Stromstöße wurden die Tiere auf zwei Arten gewarnt, einmal optisch zum anderen akustisch. Die optische Warnung erfolgte durch Abschalten eines grünen "Entwarnungslichtes" (10 Mal) und Einschalten eines rhythmisch aufblinkenden roten Lichtes. Akustisch wurden die Tiere durch laute Hupsignale gewarnt.

Die Auslösung des Fluchtreflexes erforderte zwei Aufgaben: Erstens mußten die Versuchstiere so dressiert werden, daß sie im Zeitraum der Warnzeit, also während des Blinkens der roten Warnlampe oder bei Ertönen des Hupsignales, an den Stab sprangen und sich somit unmittelbar dem elektrischen Reiz entzogen und zum anderen waren sie so abzurichten, daß sie in dem Zeitraum, in welchem die Matte geladen war, am Stab verblieben.

b. Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden wieder in der im ersten Teil schon beschriebenen Beatmungsapparatur durchgeführt. Die Kontrolle des CO-Gehalts wurde durch den "Urasapparat", die des Sauerstoffgehalts durch das O₂-Meßgerät von DRÄGER fortlaufend registriert. Die Trainingsversuche erfolgten in normalem Luftgemisch.

Als weiteren Bestandteil zur Durchführung dieser Versuchsreihe wurde, wie schon erwähnt, eine Strommatte verwandt, die in ihrer Gesamtheit den Boden des Glaskastens völlig bedeckte. Sie war über einen Impulsgeber mit dem Stromnetz verbunden. Mit Hilfe eines Oszillographen konnten Stromstärke und Abstand der Stromimpulse genau dosiert werden. Die Stromstärke betrug durchschnittlich 20 - 30 mV, die Anzahl der Stromimpulse zwei pro Sekunde. Die Warn- und Entwarnsignale konnten automatisch von außenale getätigt werden. War die Matte stromfrei, brannte, für die Tiere sichtbar, kontinuierlich eine grüne Lampe. Wurde die Matte unter Strom gesetzt, so löste die Betätigung des Schalters automatisch vorher das Aufblinken der roten Warnlampe aus, während das grüne Licht erlosch. Das rote Warnsignal blinkte in regelmäßigen Abständen 10 Mal auf, dann wurde ein Kontakt geschlossen, die Matte war unter Strom gesetzt. In diesem Zeitraum von 10 Sekunden war es den Tieren möglich an den Stab zu springen, ohne daß ein Stromstoß den direkten Fluchtreflex auslöste. Der Stab hing frei beweglich in der Mitte der Beatmungsapparatur. Er war in Länge und Durchmesser so konstruiert, daß die trainierten Versuchstiere nur kurze Zeit daran hängen konnten. Zum Anlernen bei den Trainingsversuchen betrug die Länge des Stabes 30 cm und wurde auf Grund dieser Größe von allen Tieren bald wahrgenommen.

Während der Versuchsreihen mit trainierten Tieren war die Stablänge auf 10 cm reduziert, so daß das Hängen an dem

Stab die Tiere rasch ermüdete und zeitliche Versuchsverzögerungen vermieden wurden.

c. Training und Verhalten der Tiere.

Zunächst wurden die Tiere einzeln in ein Luftgemisch gebracht um den Reflex zu erlernen. Der Zeitraum, in welchem die Tiere lernten auf Stromimpulse hin an den Stab zu springen, war von unterschiedlicher Länge. Er reichte von der spontanen Reaktion beim ersten Versuch bis zum stundenlangen wiederholtem Üben. Ein Tier erlernte den Sprung an den Stab erst mit Hilfe eines schon trainierten Tieres, das ihm die Möglichkeit, den Stromstößen zu entgehen, praktisch zeigte. Zwei Tiere reagierten trotz allen Übens nicht in der beabsichtigten Art und Weise. Sie konnten für die weiteren Versuche nicht verwendet werden. Ihre Reaktion bestand in böartigen Angriffen und wütendem Beißen in die Metallstäbe der Strommatte. Ein Tier sprang zwar in die Höhe, war jedoch nicht dazu zu bewegen, den Stab zu ergreifen. Das zweite dieser nicht anzulernenden Tiere legte sich beim Einsetzen in den Glaskasten flach auf die Matte und war trotz der Stromimpulse, auch mit höheren Voltzahlen, nicht dazu zu bewegen, an den Stab zu springen.

Das Verhalten der einzelnen Versuchstiere gegenüber den Reizstromstößen war sehr unterschiedlich. Sechs Tiere reagierten durch zielloses Hochspringen sowie abwechselndes Heben und Senken der Extremitäten. Andere versuchten durch kopflosen Angriff und durch Beißen in die Metallstäbe den Stromstößen zu begegnen, ehe sie die "rettende Funktion" des Holzstabes erkannten. Die Reaktion auf die optischen und akustischen Warnsignale waren zunächst unbedeutend. Nachdem die Tiere die eigentliche Funktion des Holzstabes erkannt hatten und auf den unmittelbaren Stromstoß hin spontan reagierten, wurde ihnen im abgedunkelten Raum die Bedeutung der roten und grünen Signallampen veranschaulicht.

Nach durchschnittlich 10 - 15 Versuchen reagierten sie prompt oder unmittelbar nach Aufleuchten des Warnlichtes. Dieser Reflex war im Verlauf der Versuchsreihen so gut ausgeprägt, daß schon auf die Handbewegung hin zur Betätigung des Schalters zum Schließen des Stromkreises die Reaktion spontan erfolgte. Den Sprung an den Stab auf akustisches Warnsignal hin erlernten die Tiere in Kombination mit dem optischen Lichtsignal.

Beim Aufblinken der roten Warnlampe wurden in gleichmäßigem Abstand drei Hupsignale abgegeben. Nach wenigen Wiederholungen erfolgte auch auf das akustische Einzelsignal hin eine spontane Reaktion.

Bei den in der Folge beschriebenen Versuchen wurden die Tiere in drei Kollektive eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus vier Tieren, die vorher noch nicht in einem Luftgasgemisch exponiert worden waren. Ihre Verhaltensweise und Reaktion auf optische und akustische Signale wurden nach protrahierter Exposition in einem konstant gehaltenen Milieu einer CO-Konzentration beobachtet. Zwei dieser Tiere aus dem Kollektiv wurden einem successiven Anstieg der CO-Konzentration unterzogen, ihre Reflexe jeweils nach stündlichem stufenweisen Anstieg registriert.

In der zweiten Gruppe befanden sich drei Tiere, die in vorausgegangenen Untersuchungen 526 Std. einem Luftgasgemisch ausgesetzt waren. Von den vier dabei verwendeten Tieren waren nur drei zu verwenden, da das Tier Nr. 22 aus der zweiten Serie mit protrahierter Exposition in 400 ppm inzwischen verstorben war. Es blieben demnach zwei Tiere mit einer Exposition von 526 Std. in 200 ppm und ein Tier mit einer Exposition in 400 ppm.

Die dritte Gruppe bestand aus einem vorher nicht exponier-

tem Tier, welches einem Sauerstoffmangelversuch unterzogen wurde. In bestimmten Zeitabständen und bei fallenden Torrwerten wurde die Reaktion beobachtet und registriert. Die Versuchsanordnung entsprach derjenigen, die beim spontanen Sprung an den Stab in CO-Milieu gegeben war. Die Reize erfolgten ebenfalls auf akustisches und optisches Signal hin.

Mit diesem Versuch sollte die Frage angeschnitten werden, ob die ausfallenden oder verzögerten Reaktionen bei Tieren, die einer bestimmten CO-Konzentration gegenüber exponiert waren oder in Sauerstoffmangelmilieu lebten, einmal durch die spezifische Wirkung und Toxizität des Kohlenmonoxid bedingt oder ob die Reaktion im Sauerstoffmangelversuch typisch für O_2 -Mangel sind und also nur durch die blockierende Wirkung des Kohlenmonoxids auftreten.

Zu diesem Versuch stand nur ein Tier zur Verfügung. Jedoch zeigen die gefundenen und später beschriebenen Ergebnisse eine Übereinstimmung zu den Sauerstoffmangelversuchen, die WIELAND durchgeführt hat. Sie sollen bei der Diskussion berücksichtigt werden.

Im Folgenden werden die zeitliche Dauer und die Anzahl der Versuche der einzelnen Tiere sowie ihre Reaktion auf akustische, optische und kombinierte Warnsignale beschrieben. Bezeichnet werden diese Untersuchungen als Trainingsversuche.

I. Kollektiv A -- nicht exponiert.

Tier Nr. 940, Tier Nr. 942, Tier Nr. 941, Tier Nr. 943.

II. Kollektiv B -- exponiert.

Tier Nr. 938, Tier Nr. 939 (200 ppm über 526 Std.).

Tier Nr. 951 (400 ppm über 511 Std.).

III. Kollektiv C -- nicht exponiert.

Tier Nr. 945 (Sauerstoffmangelversuch).

I. Kollektiv A -- nicht exponiert.

Tier Nr. 940 - Trainingsversuche.

- a. Im Zeitraum von 30 Minuten versuchte das vorher nicht exponierte Tier nicht an den Stab zu gehen. Als Reaktion auf den Reizstrom hin sind Hochspringen und Heben der Extremitäten sowie Zittern und zielloses Umherlaufen zu beobachten.
- b. Am nächsten Tag wurde ein zweiter Versuch durchgeführt. Innerhalb von 5 Minuten konnten nach mehreren Versuchen ein spontaner Sprung an den langen Stab beobachtet werden. Die Reaktionen wurden nach Erlernen der Bedeutung der Warnsignale, auch nach Anbringen des kurzen Stabes, spontan. Nach 10 erfolgreichen Trainingssprüngen hatte das Tier die geforderte Reaktion erlernt.

Tier Nr. 941 - Trainingsversuche.

- a. Nach 20 Minuten Training mit 20 erfolglosen Versuchen keine Reaktion sowohl auf akustisches wie optisches Signal. Das Tier duckte sich auf den Boden. Selbst auf erhöhte und stärkere Stromimpulse hin erfolgte keine Reaktion. Bewegungsarme Verhaltensweise.
- b. Da trotz wiederholten Versuchen das Tier die geforderte Reaktion nicht erlernte, wurde es von den weiteren Versuchen ausgeschlossen.

Tier Nr. 942 - Trainingsversuche.

- a. Das Training verlief 20 Minuten ohne Erfolg. Das Tier nahm die Existenz des Stabes nicht wahr und sprang auch bei Kontakt mit dem Reizstrom nicht in die Höhe.
- b. Anlernen von Tier Nr. 942 durch ein trainiertes Tier, welches ihm die geforderte Reaktion demonstrierte. Nach insgesamt 60 Minuten erster Sprung an den langen Stab.
- c. Bei den wiederholten Einzelversuchen sprang das Tier Nr. 942 spontan an den langen als auch an den ausgewechselten kurzen Stab. 10 Mal wiederholter erfolgreicher Versuch.

Tier Nr. 943 - Trainingsversuche.

- a. Nach 10-minütigen Versuchen zeigte das Tier sowohl Reaktionen mit Sprüngen an den langen als auch an den kurzen Stab. Die spontanen Reaktionen erfolgten auf akustische wie auch optische Warnsignale. Der Abstieg im normalen Luftgemisch erfolgte nach wenigen Minuten. Bei insgesamt 15 Trainingssprüngen konnten die gefor-

dernten Reaktionen erfolgreich beobachtet werden.

b. 10 erfolgreiche Wiederholungen.

II. Kollektiv B -- exponiert.

Tier Nr. 938 - Trainingsversuche.

a. Das Tier war vorher 526 Std. gegenüber 200 ppm exponiert gewesen. Nach dem kurzen Zeitintervall von 4 Minuten erfolgte der erste Sprung an den langen Stab. Im weiteren Verlauf regelmäßige Sprünge, auch nach Austausch des langen Stabes gegen einen kurzen. Die spontanen Reaktionen erfolgten auch auf optische und akustische Warnsignale hin.

b. 10 erfolgreiche Wiederholungen.

Tier Nr. 939 - Trainingsversuche.

a. Das Tier war vorher gegenüber 200 ppm in einem Zeitraum von 526 Std. exponiert gewesen. Nach 20 Minuten und 20 Versuchen kein Erfolg.

b. In der zweiten Versuchsreihe wurde das Tier von einem schon trainierten Tier angelernt. Zweimal erfolgte ein Sprung an den kurzen Stab, jedoch keine Reaktion auf optisches und akustisches Warnsignal. Das alleinige Training blieb zunächst ohne Erfolg.

c. Beim dritten Versuch nach 10 Minuten und 10 Versuchen verzögerte Reaktion. Im weiteren Versuchsverlauf nach 15 Versuchen spontanes Verhalten bei akustischen und optischen Warnsignalen, sowohl mit langem, wie auch

mit kurzem Stab.

Tier Nr. 951 - Trainingsversuche.

- a. Das Tier war in vorausgegangenen Versuchsreihen in einem Zeitraum von 511 Std. gegenüber 400 ppm exponiert gewesen. In kürzester Zeit, nach insgesamt 7 Versuchen, erlernte es die geforderten Reaktionen. Nach weiteren Versuchen erfolgte keine gewünschte Reaktion mehr, Erst nach nochmaligen 12 Versuchen wieder Sprung an den Stab.
- b. Das Tier blieb 40 Minuten selbst an dem kurzen Stab hängen und kam erst infolge von Ermüdungserscheinungen herunter. Während der zweiten Versuchsreihe erfolgten die Reaktionen auf beide Warnsignale hin spontan.
- c. 10 erfolgreiche Wiederholungen.

Tier Nr. 22 - Trainingsversuche.

- a. Das Tier war vorher 511 Std. gegenüber 400 ppm exponiert gewesen. Nach wenigen Versuchen erfolgten die geforderten Reaktionen spontan auf beide Warnsignale.
- b. Das Tier verstarb nach kurzer Zeit, so daß es für weitere Versuche ausfiel.

III. Kollektiv C -- nicht exponiert.

Tier Nr. 945 - Trainingsversuche.

- a. Das Tier erlernte schon nach dem ersten Stromstoß hin an den Stab zu springen. Auch nach Austausch des langen gegen einen kurzen Stab erfolgte die Reaktion in der ge-

wünschten Weise.

- b. 10-malige erfolgreiche Reaktionen auf akustisches und optisches Warnsignal hin.

Bei den folgenden Versuchen wurden als Bedingungen jeweils 10 Sprünge innerhalb eines Versuches gestellt. Dabei wurden geprüft:

1. Die Reaktion nach mehrstündiger Exposition in 200 ppm auf akustische wie optische Warnsignale hin. Die Beobachtung der Reaktion nach mehrstündiger Exposition in 200 ppm + 1/2 Std. Exposition in 400 ppm + 1 1/2 Std. Exposition in 600 ppm.
2. Die Reaktion bei einer Exposition in 600 ppm in einem Zeitraum von 6 Stunden.
3. Die Reaktion nach 1 Std. Exposition gegenüber 00 ppm + 1 1/2 Std. Exposition gegenüber 700 ppm.
4. Die Reaktionen bei stündlich um 100 ppm ansteigenden CO-Konzentrationen, ausgehend von 200 ppm mit successivem Anstieg auf 700 ppm in einem Zeitraum von 5 Std. + 20 Minuten Exposition in 800 ppm.
5. Die Reaktion eines Tieres, das vorher 526 Std. gegenüber 200 ppm exponiert war, nach dem Expositionszeitraum von 5 Std. gegenüber 600 ppm.

Unter den gleichen Bedingungen wurde ein vorher nicht exponiertes Tier einem Sauerstoffmangelversuch unterzogen. Dieser Versuch verlief in CO-freier Luft. Dabei wurden die Reaktionen bei fallenden Torrwerten, von 150 Torr abwärts bis zu

50 Torr, beobachtet.

Bei den über mehrere Stunden verlaufenden Expositionen wurde nach Beendigung der Versuche sofort der COHb-Gehalt sowie der Hb-Gehalt des Blutes der jeweiligen Tiere gemessen. Die gefundenen Werte dienten als Kontrollwerte für die Stabilität des geforderten CO-Gehalts des Luftgasgemisches.

Versuche bei Exposition unter verschiedenen Bedingungen.

Die in den Trainingsversuchen erfolgreich geübten Tiere wurden einzeln unterschiedlichen Versuchsbedingungen unterworfen. Dabei variierten die CO-Konzentration und die Zeitdauer, während die Sauerstoffkonzentration und die Reizstromstärke konstant gehalten wurden.

Die erste Versuchsreihe wurde mit den Tieren des Kollektivs A durchgeführt, Tiere, die noch nicht einem Luftgasgemisch gegenüber exponiert worden waren.

I. Tier Nr. 942 (Kollektiv A).

a. Versuchsbedingungen.

CO-Konzentration	=	200 ppm, 400 ppm, 600 ppm
O ₂ -Konzentration	=	19,5 % Sauerstoff
Reizstromstärke	=	25 - 30 Volt
Zeit	=	4 Stunden

b. Versuchsablauf.

1. Nach zwei Stunden Exposition gegenüber 200 ppm spontane Reaktion auf optische und akustische Einzelwarnsig-

nale mit Sprung an den kurzen Stab. Das Tier verließ nach wenigen Minuten wieder den Stab. Keinerlei Veränderungen in Verhalten und Reaktion waren gegenüber den Trainingsversuchen festzustellen. Fünfmalige Kontrollsprünge erbrachten das gleiche Ergebnis.

2. Nach zwei Stunden Exposition in 200 ppm + 1/2 Stunde Exposition gegenüber 400 ppm spontane Reaktion mit Sprung an den kurzen Stab auf optische und akustische Einzelwarnsignale. Das Tier verließ jedoch viel schneller den Stab, nach 10 - 15 Sekunden. In den folgenden fünfmaligen Wiederholungen des Versuchs ging das Tier verlangsamt an den Stab, zeigte aber noch spontane Reaktionen auf die Warnsignale.
3. Nach zwei Stunden Exposition gegenüber 200 ppm + 1/2 Stunde Exposition gegenüber 400 ppm + 1/2 Stunde Exposition gegenüber 600 ppm spontane Sprünge an den kurzen Stab. Infolge des weiter angestiegenen COHb-Gehaltes des Blutes und der damit verbundenen Ermüdung, sofortiger Abstieg. Auf die Warnsignale hin erfolgte noch eine spontane Reaktion. Im Verlauf der fünfmaligen Wiederholung blieben die Reaktionen gleich, mit nachfolgendem schnelleren Abstieg.
4. Nach zwei Stunden Exposition gegenüber 200 ppm + 1/2 Stunde Exposition gegenüber 400 ppm + 1 Stunde Exposition gegenüber 600 ppm erfolgte spontaner Sprung an den kurzen Stab auf optisches und akustisches Warnsignal hin mit sofortigem Abstieg. Der fünfmal wiederholte Versuch zeigte die gleichen Ergebnisse. Im Stadium dieses Versuches waren deutliche Ermüdungserscheinungen bei dem Tier zu beobachten.
5. Nach zwei Stunden Exposition gegenüber 200 ppm + 1/2

Stunde Exposition gegenüber 400 ppm + 1 Stunde Exposition gegenüber 600 ppm (successiver Anstieg), hatte sich die Reaktion des Tieres auf Einzel- sowie kombinierte Warnsignale geändert. Die Reaktion bestand zunächst bei Auftreten der Warnsignale in einem Blick nach dem Stab. Sonst blieb das Tier ruhig und bewegungsarm sitzen. Bei zehnmaliger Wiederholung ergaben sich folgende Verhaltensweisen:

4 mal keine Reaktion, 4 mal Anfassen des Stabes, aber kein Hochklettern, 2 mal versuchter Sprung und vergebliches Hochklettern mit sofortigem Abstieg.

6. Nach einer zusätzlichen Exposition von 1/2 Stunde gegenüber 600 ppm, also insgesamt zwei Stunden Exposition gegenüber 200 ppm + 1/2 Stunde Exposition gegenüber 400 ppm + 1 1/2 Stunde Exposition gegenüber 600 ppm wurden bei 10 Versuchen folgende Reaktionen beobachtet:

5 mal erfolgte keine Reaktion bei Einzel- und kombinierten Warnsignalen, 3 mal sprang das Tier an den Stab, jedoch unmittelbar darauf erfolgte der Abstieg. 2 mal Anfassen des Stabes und versuchtes Hochklettern.

c. Zusammenfassung.

Tabelle: 9

<u>CO-Konzentration</u>	<u>Zeit</u>	<u>Reaktion</u>
200 ppm	2 Std.	spontan
200 ppm + 400 ppm	2 Std. + 1/2 Std.	spontan
200 ppm + 400 ppm + 600 ppm	2 Std. + 2 x 1/2 Std.	spontan
200 ppm + 400 ppm + 600 ppm	2 Std. + 1/2 Std. + 1 Std.	verzögerte Reaktion mit sofortigem Abstieg
200 ppm + 400 ppm + 600 ppm	insgesamt 3 Std. + 1/2 Std. + 1 1/2 Std.	nicht mehr spontan, sofortiger Abstieg, Fehlversuche

Das Verhalten eines trainierten, vorher nicht exponierten, Tieres in einem Luftgasgemisch mit successivem Anstieg wurde über einen Zeitraum von 4 Stunden beobachtet. Bei einer Exposition gegenüber 200 ppm und 400 ppm erfolgten auf kombinierte wie auch auf Einzelsignale hin spontan

tane Reaktionen mit Sprung an den Stab. Nach weiterer einstündiger Exposition gegenüber 600 ppm war die Reaktion unterschiedlich, jedoch fanden sich bei insgesamt 20 Versuchen noch 5 positive Reaktionen mit dem geforderten Sprung an den Stab, aber der Abstieg erfolgte sofort mit sichtbaren Zeichen der Ermüdung des Tieres. 6 mal war eine Reaktion des Tieres zu beobachten ohne volle Ausbildung des Reflexes. 9 mal erfolgte keine Reaktion auf das Warnsignal, obwohl das Tier zum Stab schaute, die gewünschten Bewegungen aber vermissen ließ. Ferner waren Teilnahmslosigkeit und Bewegungsarmut bei steigendem CO-Genalt des Luftgasgemisches von seiten des Tieres zu beobachten.

II. Tier Nr. 942 (Kollektiv A).

Vor Versuchsbeginn war das Tier, wie im vorigen Versuch beschrieben ein Mal über 4 Stunden gegenüber 200 ppm, 400 ppm und 600 ppm exponiert worden.

a. Versuchsbedingungen.

CO-Konzentration	=	300 ppm
O ₂ -Konzentration	=	19,5 % Sauerstoff
Reizstromstärke	=	25 - 30 Volt
Zeit	=	5 Stunden

b. Versuchsablauf.

1. Das Tier, welches nach einer einmaligen Exposition mit successivem Anstieg auf eine CO-Konzentration von 600 ppm erneut einer CO-Konzentration von 300 ppm über einen Zeitraum von 6 Stunden ausgesetzt war, zeigte bei einer Zwischenuntersuchung nach 3 Stunden keine negativen Reaktionen auf Warnsignale. Jeder Sprung

erfolgte spontan, der Abstieg geschah unmittelbar nach Aufleuchten der grünen Lampe. Abweichendes Verhalten waren bei fünfmaliger Kontrolle nicht festzustellen.

2. Nach Ablauf der festgesetzten Zeit brachten alle Versuche das gleiche Ergebnis in kontinuierlicher Folge. Jedesmal erfolgte der Sprung auf optisches und akustisches Warnsignal hin. Auch der Abstieg vollzog sich gleichmäßig und ohne auffallende Bewegungsänderung.

c. Zusammenfassung.

Tabelle: 10

<u>CO-Konzentration</u>	<u>Zeit</u>	<u>Reaktion</u>
300 ppm	5 Std.	spontan

Das vorher einmalig exponierte Tier zeigte bei einer Exposition gegenüber 300 ppm über einen Zeitraum von 5 Std. einen gleichmäßigen Ablauf aller Reaktionen auf Warnsignale. Negative Reaktionen, Fehlsprünge oder abweichende Bewegungserscheinungen waren bei allen 10 Versuchen nicht zu beobachten.

III. Tier Nr. 943 (Kollektiv A).

Das Tier hatte die Trainingsversuche erfolgreich absolviert.

a. Versuchsbedingungen.

CO-Konzentration	=	400 ppm
O ₂ -Konzentration	=	19,5 % Sauerstoff
Reizstromstärke	=	25 - 30 Volt
Zeit	=	6 1/2 Stunden

b. Versuchsablauf.

Über den Zeitraum von 6 Stunden wurde das Tier in einem Luftgasgemisch mit einem CO-Anteil von 400 ppm belassen. Im Verlauf dieser Exposition saß das Tier ruhig im Käfig und zeigte weder Ermüdungserscheinungen noch ängstliche oder aggressive Reaktionen.

1. Nach 6 Stunden Exposition gegenüber 400 ppm, bei einem Sauerstoffgehalt von 19,5 % erfolgte die Reaktion auf die einzelnen Warnsignale mit spontanen Sprüngen an den kurzen Stab. Die Reaktion auf optisches Signal erfolgte 4mal spontan, auf kombiniertes optisches und akustisches Warnsignal wurde 2mal eine positive Reaktion beobachtet. 2mal sprang das Tier erst auf unmittelbaren Einfluß des Reizstromes an den Stab. Der Abstieg erfolgte fast immer mit dem Aufleuchten der grünen Lampe. Ein negatives Ergebnis konnte nicht beobachtet werden.
2. Nach einer zusätzlichen Exposition von einer halben Stunde, also insgesamt von 6 1/2 Stunden, Exposition gegenüber 400 ppm, waren die gleichen Ergebnisse, wie vorher beschrieben, zu beobachten. Im Verlauf des Versuches wurde eine Zunahme der Ermüdung des Tieres an Hand der Verlangsamung der Bewegungen festgestellt.

c. Zusammenfassung.

Tabelle: 11

<u>CO-Konzentration</u>	<u>Zeit</u>	<u>Reaktion</u>
400 ppm	6 Std.	spontan
400 ppm	6 Std. + 1/2 Std.	spontan, ge- ringe Ver- langsamung der Bewegung

Ein trainiertes, vorher noch nicht gegenüber einer CO-Konzentration exponiertes Tier, zeigte nach Ablauf einer Exposition gegenüber 400 ppm über den Zeitraum von 6 1/2 Stunden spontane Reaktionen auf alle Variationen der Warnsignale mit Sprung an den kurzen Stab. Der Abstieg erfolgte jeweils unmittelbar nach Aufleuchten der grünen Lampe. In 10maligen Wiederholungen wurde durch exakte und spontane Reaktion des Tieres das gleiche Ergebnis erzielt. Auch nach einer zusätzlichen Exposition unter denselben Bedingungen konnten nach 10 Versuchen die Ergebnisse bestätigt werden:

Spontane Reaktion auf Warnsignale nach protrahierter Exposition gegenüber 400 ppm.

IV. Tier Nr. 943 (Kollektiv A).

Das Tier war vorher einmal einer 6 1/2 stündigen Exposition gegenüber 400 ppm exponiert worden.

a. Versuchsbedingungen.

CO-Konzentration = 200, 400, 500, 600, 700 und 800 ppm
 O₂-Konzentration = 19,5 % Sauerstoff
 Reizstromstärke = 25 - 30 Volt
 Zeit = jeweils eine Stunde lang eine bestimmte ansteigende CO-Konzentration.
 1/4 Stunde 800 ppm, insgesamt 5 1/4 Stunden.

b. Versuchsablauf.

Die Versuche wurden unter einem successiven Anstieg der CO-Konzentration durchgeführt. Ausgangswert waren 200 ppm, die CO-Konzentrationen wurden dann stündlich nach den jeweiligen Versuchen erhöht. Nach 5 Stunden wurden die letzten Versuche, 1/4 Stunde Exposition gegenüber 800 ppm, angestellt sowie der CO-Gehalt bestimmt und kontrolliert.

1. Nach einer Stunde Exposition gegenüber 200 ppm erfolgte eine spontane Reaktion des Tieres auf kombiniertes optisches und akustisches Warnsignal. Das Tier sprang wieder unmittelbar nach Aufleuchten des grünen Lichtes auf den Boden zurück.
2. Beobachtung der Reaktion nach 1 Stunde Exposition gegenüber 200 ppm + 1 Stunde Exposition gegenüber 400 ppm. Zunächst waren spontane, jedoch im Bewegungsablauf etwas verlangsamte Reaktionen auf die Warnsignale zu beobachten. Der Sprung an den Stab war ziel-sicher. Der Reflex erfolgte voll ausgeprägt, infolge

Ermüdungserscheinungen nach fünfmaliger Wiederholung jedoch etwas verlangsamt. Der Abstieg begann unmittelbar nach Aufleuchten der grünen Entwarnungslampe.

3. Nach insgesamt 3 Stunden Exposition von jeweils einer Stunde 200 ppm, 400 ppm, 500 ppm zeigte die Reaktion auf Warnsignale bei letzterer CO-Konzentration wohl eine zunehmende Verlangsamung. Die Sprünge an den Stab erfolgten regelmäßig, auch bei fünfmaliger Wiederholung des Versuches. Dabei waren die spontanen Sprünge auf optisches Signal mehr ausgeprägt, nahmen immer mehr zu.
4. Nach jeweils einer Stunde Exposition gegenüber 200 ppm, 400 ppm, 500 ppm und 600 ppm waren die Bewegungen des Tieres sehr verlangsamt und weniger lebhaft. Auf akustisches Einzelsignal hin erfolgte keine sichere Reaktion mehr. Sowohl bei Sprüngen als auch bei Bewegungen konnten ataktische Bewegungen beobachtet werden. Auf optische Signale war zwar ein verlangsamter, in seinem Ablauf gezielter Sprung an den kurzen Stab zu beobachten. In fünfmaliger Wiederholung wurde das gleiche Ergebnis erzielt.
5. Zu den bisherigen Expositionen kam noch eine einstündige Exposition gegenüber 700 ppm. Die Kontrolle der Reaktionen wurde bei diesem Versuch in kürzeren Zeitabständen vorgenommen. Nach 15 Minuten Exposition gegenüber 700 ppm erfolgte auf akustisches Einzelsignal hin keine Reaktion. Anschauen des Stabes und zögerndes Ergreifen waren als einzige Bewegungen zu beobachten.

Auf optisches Einzelsignal hin stark verzögerte Reaktion und verkrampfter Sprung an den Stab mit sofortigem Abstieg. Auf kombiniertes Warnsignal hin ebenfalls stark verzögerte Reaktion, 2mal lediglich Ergreifen

des Stabes, 3mal erfolgreicher Sprung. Nach weiterer 1/2 stündiger Exposition gegenüber 700 ppm zeigte das Tier auf Warnsignale keine Reaktionen mehr, lediglich auf den direkten Stromreiz hin. Auffallend starke Ermüdungserscheinungen sowie augenscheinliche Desorientierung waren zu bemerken. Das Tier saß abgewandt im Käfig mit völliger Teilnahmslosigkeit. Bei 10 angesetzten Versuchen ein erfolgreiches Hochklettern mit sofortigem Abstieg. Daraufhin saß das Tier zusammengesunken da und zeigte keine Reaktion auf Warnsignale mehr.

6. Nach 5 Stunden Exposition mit successiven Anstieg der CO-Konzentration um jeweils 100 ppm auf 700 ppm wurde eine zusätzliche Exposition gegenüber 800 ppm 1/4 Stunde lang vorgenommen. Eine Reaktion war nur noch auf eine unmittelbare Einwirkung des Reizstromes zu ersehen. Die wenigen und in keinem geregelten Ablauf erfolgenden Sprünge ließen jegliche Orientierung und Gezieltheit vermissen. Das Tier sprang ziellos im Käfig herum und versuchte scheinbar überall den Stab zu ergreifen. Somit war eine gezielte Reaktion nicht mehr zu beobachten. Von 10 Versuchen griff es einmal mehr zufällig an den Stab und zog sich mühsam hoch. Von einer spontanen oder gezielten Reaktion konnte keine Rede mehr sein.

Der sofort nach Versuchsbeendigung ermittelte COHb-Gehalt ergab einen Wert von 40 % COHb.

c. Zusammenfassung.

Das Verhalten eines trainierten, vorher einmal exponierten Tieres in einem Luftgasgemisch mit successivem Anstieg wurde über einen Zeitraum von 5 1/4 Stunden beobachtet. Jeweils eine Stunde lang befand sich das Tier in einer bestimmten CO-Konzentration. Ausgangskonzentration

für diesen Versuch waren 200 ppm, die maximale CO-Konzentration des Luftgasgemisches betrug 800 ppm.

Bei CO-Konzentrationen von 200 ppm und 400 ppm war die Reaktion des Tieres spontan und zielsicher. Nach einer Exposition gegenüber 500 ppm erfolgten ebenfalls spontane, wenn auch verlangsamte Reaktionen.

Nach zusätzlicher einstündiger Exposition gegenüber 600 ppm wurden keine spontanen Reaktionen mehr beobachtet, lediglich verlangsamte und ataktische Bewegungen mit vergeblichen Versuchen an dem Stab hochzuklettern.

Nach einer Stunde Exposition gegenüber 700 ppm wurden bei 10 Versuchen keine zielsicheren und spontanen Reaktionen mehr beobachtet. Das Tier zeigte beginnende Desorientiertheit und Teilnahmslosigkeit.

Nach einer weiteren 1/4 stündigen Exposition gegenüber 800 ppm waren weder gezielte noch regelmäßige Reaktionen zu beobachten. Ataktische Bewegungen und völlige Teilnahmslosigkeit verbunden mit Desorientiertheit im Vordergrund. Bei Wiederholungen wurde das gleiche Ergebnis beobachtet.

Tabelle: 12

<u>CO-Konzentration</u>	<u>Zeit</u>	<u>Reaktion</u>
200 ppm	1 Std.	spontan
200 ppm + 400 ppm	1 Std. + 1 Std.	spontan
200 ppm + 400 ppm + 500 ppm	1 Std. + 1 Std. + 1 Std.	spontan, etwas verlangsamt.
200 ppm + 400 ppm + 500 ppm + 600 ppm	jeweils 1 Std.	nicht mehr spontan, verlangsamt ataktische Bew.
200 ppm + 400 ppm + 500 ppm + 600 ppm + 700 ppm	jeweils 1 Std.	keine spontane und zielsichere Reaktion mehr. Ataxie u. Apathie.
200 ppm + 400 ppm + 500 ppm + 600 ppm + 700 ppm + 800 ppm	jeweils 1 Std., für letzten Versuch 1/4 Std.	keine gezielte Reaktion, Desorientierung, völlige Teilnahmslosigkeit.

V. Tier Nr. 940 (Kollektiv A).

Das Tier war vorher noch nicht exponiert gewesen. In den Trainingsversuchen hatte es die geforderte Reaktion erlernt.

a. Versuchsbedingungen.

CO-Konzentration	=	700 ppm
O ₂ -Konzentration	=	19,5 % Sauerstoff
Reizstromstärke	=	25 - 30 Volt
Zeit	=	2 1/4 Stunden

b. Versuchsablauf.

Das Tier war eine Stunde in einer CO-Konzentration von 700 ppm bei einem gleichzeitig gemessenen O₂-Gehalt von 19,5 % Sauerstoff. Im Verlauf des Versuches saß das Tier in einer Ecke des Käfigs und wurde mit fortschreitender Zeit ruhiger und teilnahmsloser. Bewegungen außerhalb des Käfigs gegenüber zeigte es sich auffallend apathisch.

1. Beim Einsetzen der Warnsignale, optisch und akustischer Art, nach einstündiger Exposition wurde das Tier unruhig, reagierte jedoch bei den ersten 4 Versuchen nicht. Es schaute lediglich zum Stab, sonst blieb es teilnahmslos sitzen.
2. Beim fünften Versuch erfolgte eine verlangsamte Bewegung mit Griff an den Stab. Danach wurde ein dreimaliges verkrampftes Bemühen beobachtet, an dem gefaßten Stab hochzuklettern.
3. Erst beim neunten Versuch erfolgte ein verzögertes Hochklettern am kurzen Stab als Folge der unmittelbaren Einwirkung des Reizstromes. Der Abstieg begann sofort. Anschließend saß das Tier sichtlich erschöpft und zusammengesunken im Kasten.
4. Die Exposition gegenüber 700 ppm wurde um eine halbe Stunde auf 1 1/2 Stunden ausgedehnt. Auf die einsetzenden optischen und akustischen Warnsignale waren folgende Reaktionen zu beobachten:

Im Verlauf von 5 nacheinander erfolgten Versuchen sprang das Tier nicht an den Stab. Ofters schaute es hilflos zum Stab empor, blieb jedoch selbst teilnahmslos sitzen. Es war kein positiver Erfolg zu beobachten.

5. Nach vorübergehender 3/4stündiger Exposition gegenüber 660 ppm wurde der COHb-Spiegel mit 33 % COHb bestimmt. Der Sauerstoffgehalt betrug im Luftgasgemisch 19,5 % O₂. In den abschließenden Versuchen nach einer eineinhalb-stündigen Exposition gegenüber 700 ppm + 3/4 Stunde Exposition gegenüber 660 ppm wurden folgende Beobachtungen verzeichnet:

- A. Bei den ersten 3 Versuchen kein positiver Erfolg zu ersehen. Ataktische Bewegungen als Reaktionen.
- B. Einmal vergeblicher Versuch den Stab zu ergreifen.
- C. Nach dem vierten Versuch verzögertes und verlangsamtes Erklettern des Stabes auf optische und akustische Warnsignale hin.
- D. Bei den folgenden 5 Versuchen, jeweils auf optische und akustische Warnung hin, Hochklettern am Stab. Auch auf kombinierte Warnsignale keine positive Reaktion.

Die sofort nach Beendigung des Versuches durchgeführte Bestimmung des COHb-Gehaltes des Blutes ergab einen Wert von 38 % COHb.

c. Zusammenfassung.

Tabelle: 13

<u>CO-Konzentration</u>	<u>Zeit</u>	<u>Reaktion</u>
700 ppm	1 Std.	5 Versuche, jedoch verlangsamt u. unvollständige Reaktion.
700 ppm	1 Std. + 1/2 Std.	Keine positive Reaktion mehr.
660 ppm	1 Std. + 1/2 Std. + 3/4 Std.	Von 10 Versuchen 5 mit Reaktion auf alle Warnsignale.

Ein trainiertes, vorher noch nicht exponiertes Tier, wurde zunächst für die Zeitdauer von einer Stunde gegenüber 700 ppm exponiert. Die Reaktionen ließen jede Spontanitäten vermissen. Bei 10 Versuchen wurde lediglich einmal ein positiver Erfolg erzielt. Sonst waren vergebliches Ergreifen, krampfhaftes, erfolgloses Hochziehen am Stab oder kaum eine Reaktion zu beobachten. Nach einer weiteren Exposition gegenüber 660 ppm, über eine Zeitspanne von 3/4 Stunden, wurden bei 10 angestellten Versuchen 5 erfolgreiche Reaktionen auf optische und akustische Warnsignale registriert. 5 Reaktionen blieben ohne Erfolg.

Zweimal erfolgte eine Kontrolle des COHb-Spiegels, der bei 700 ppm mit 38 % und nach 3/4stündiger Exposition gegenüber 660 ppm mit 33 % COHb, gemessen wurde.

Die zweite Versuchsreihe wurde mit drei Tieren durchgeführt, die vorher einem Luftgasgemisch gegenüber exponiert worden waren.

I. Tier Nr. 938 (Kollektiv B).

Das Tier war in den vorausgegangenen und früher beschriebenen Versuchen über 526 Stunden lang gegenüber 200 ppm exponiert gewesen.

a. Versuchsbedingungen.

CO-Konzentration	=	600 ppm
O ₂ -Konzentration	=	19,5 % Sauerstoff
Reizstromstärke	=	25 - 30 Volt
Zeit	=	5 Stunden

b. Versuchsablauf.

Nach 3 Stunden Exposition gegenüber 600 ppm wurde ein Zwischentest auf optisches Einzelsignal hin vorgenommen, da das Tier sehr apathisch im Käfig hockte. Es erfolgte spontane Reaktion mit Sprung an den kurzen Stab.

1. Nach Ablauf von 5 Stunden Exposition gegenüber 600 ppm, bei einer automatisch registrierten Sauerstoffkonzentration von 19,5 % O₂, zeigte das Tier bei fünfmaliger Wiederholung des Versuches, sowohl auf optisches als auch auf akustisches Signal hin, spontane Sprünge an den kurzen Stab. Nach kurzer Zeit erfolgte der Abstieg.
2. Während der letzten Stunde des Versuches erbrach das Tier zweimal. Die nach Beendigung des Versuches vorgenommene Messung des COHb-Gehaltes im Blut ergab einen Wert von 40 %.

c. Zusammenfassung.

Ein vorher über 526 Stunden lang gegenüber 200 ppm exponiertes Tier zeigte nach Ablauf von 5 Stunden bei einer CO-Konzentration von 600 ppm keine Änderungen der Reaktion gegenüber den Warnsignalen. Die Sprünge erfolgten regelmäßig, Verzögerungen oder ataktische Bewegungen waren nicht zu beobachten. Der nach Versuchsende bestimmte COHb-Genalt entsprach der geforderten CO-Konzentration im eingeatmeten Luftgasgemisch.

II. Tier Nr. 939 (Kollektiv B).

In den schon vorher beschriebenen Versuchen war das trainierte Tier über 526 Stunden gegenüber einer CO-Konzentration von 200 ppm exponiert gewesen.

a. Versuchsbedingungen.

CO-Konzentration	=	200 ppm
O ₂ -Konzentration	=	19,5 % Sauerstoff
Reizstromstärke	=	25 - 30 Volt
Zeit	=	5 Stunden

b. Versuchsablauf.

1. Während des zeitlichen Ablaufs des Versuches verhielt sich das Tier ruhig, wurde aber bei Bewegungen außerhalb des Käfigs aggressiv und lebhaft. Schon in den früher beschriebenen Versuchen war es das angriffslustigste und lebhafteste Tier des Kollektivs. Bei einem Zwischenversuch reagierte es nach 3 Stunden erst auf die unmittelbare Einwirkung des Stromreizes hin, da seine Aufmerksamkeit allein auf Bewegungen außerhalb des Glaskastens konzentriert war.

2. In weiteren 4 Versuchen erfolgte eine spontane Reaktion mit Sprung an den Stab auf alle Warnsignale hin.
3. Nach dem zeitlichen Ablauf von 5 Stunden bei einer Exposition gegenüber 200 ppm und einer automatisch registrierten Sauerstoffkonzentration von 19,5 % O₂, reagierte das Tier spontan auf optische und akustische Warnsignale. Bei 5 wiederholten Versuchen wurde das gleiche Ergebnis beobachtet. Die Verweildauer am Stab war bei diesem Tier jedoch länger als bei allen anderen Tieren.

c. Zusammenfassung.

Das Tier war in früheren Versuchen 526 Stunden gegenüber 200 ppm exponiert worden. Nach einer weiteren Exposition gegenüber 200 ppm in einem Zeitraum von 5 Stunden, konnten keine abweichenden Bewegungen vom Normalverhalten bei Warnsignalen beobachtet werden. Die Reaktionen liefen spontan ab und zeigten bei zehnmaliger Wiederholung die gleichen Ergebnisse.

III. Tier Nr. 951 (Kollektiv B).

Das trainierte Tier war früher über einen Zeitraum von 511 Stunden gegenüber 400 ppm exponiert worden.

a. Versuchsbedingungen.

CO-Konzentration	=	400 ppm
O ₂ -Konzentration	=	19,3 % Sauerstoff
Reizstromstärke	=	25 - 30 Volt
Zeit	=	5 Stunden

b. Versuchsablauf.

1. Das Verhalten des schon in früheren Versuchen exponierten Tieres während des fünfstündigen Versuches zeigte die schon an anderer Stelle beschriebene Verhaltensweise:

Bewegungsverarmung und ständiges lauerndes Sitzen in der Nähe des Stabes. Bei einem Zwischentest nach 3 Stunden erfolgte schon eine spontane Reaktion bei Betätigung des Schalters durch die für das Tier sichtbare Handbewegung. Wie schon früher beobachtet blieb das Tier bis zur Ermüdung am Stab hängen, ehe es herabkletterte.

Die Reaktion auf die Warnsignale nach Ablauf der festgesetzten Zeit erfolgte mit der gleichen Spontanität, wie sie schon in den früheren Versuchen beobachtet worden war. Eine zehnmahlige Wiederholung erbrachte das gleiche Ergebnis.

Die sofortige Bestimmung des COHb-Gehaltes des Blutes ergab bei einem Hb-Gehalt von 68 % einen Wert von 37 % COHb.

c. Zusammenfassung.

Nach in früheren Versuchen erfolgter Exposition gegenüber 400 ppm in einem Zeitraum von 511 Stunden zeigte das Tier nach erneuter fünfstündiger Exposition gegenüber 400 ppm die geforderten Reflexe exakt und spontan bei allen 10 Wiederholungen. Ermüdungserscheinungen traten nur durch zu langes Hängen am Stab auf. Ataktische Bewegungen waren nicht zu beobachten. Eine durchgeführte Kontrolle des COHb-Gehalts nach Beendigung des Versuches ergab 37 % COHb bei einem Hb- Wert von 68 %.

I. Tier Nr. 945 (Kollektiv C).

Das noch nie exponierte, trainierte Tier wurde in der dritten Versuchsreihe einem akuten Sauerstoffmangelversuch unterzogen.

a. Versuchsbedingungen.

CO - Konzentration	= CO-freies Milieu, 0 ppm
O ₂ - Konzentration	= 20,5 % Sauerstoff als Ausgangswert.
O ₂ - Druck	= 150 Torr (Luftdruck im Raum und innerhalb der Apparatur 755 mmHg).
Reizstromstärke	= 25-30 Volt
Zeit	= Der Versuchsablauf erstreckte sich insgesamt über 3 Stunden.

b. Versuchsablauf.

1. Der erste Versuch bei 150 Torr, entsprechend 20 % Sauerstoffkonzentration, erbrachte auf kombiniertes optisches und akustisches Signal spontane Reaktionen mit Sprung an den kurzen Stab. Alle 10 weiteren Versuche ergaben das gleiche Ergebnis.
2. Beim zweiten Versuch hatte der O₂-Druck eine Höhe von 125 Torr, einer Sauerstoffkonzentration von 15 % O₂ entsprechend. Anfangs verliefen die Reaktionen des Tieres etwas zögernd. Nach 2 Minuten jedoch, beim dritten Versuch, erfolgte eine spontane Reaktion auf optisches und akustisches Warnsignal. Fünfmal ergab eine Wiederholung einen positiven Erfolg.
3. Im dritten Versuch, bei 75 Torr, entsprechend einer Sauerstoffkonzentration von 10 % O₂, erfolgte keine Reaktion auf optisches und akustisches Signal. Auf die unmittelbare Einwirkung der Stromstöße jedoch spontaner Sprung an den Stab. Der Abstieg erfolgte sofort.

Das gleiche Ergebnis ergab sich bei allen 5 Wiederholungen.

4. Bei auf 60 Torr gesenktem Druck, d.h. 8 % Sauerstoffkonzentration, blieb das Tier bei allgemeinen Ermüdungserscheinungen und Apatie im Beatmungskasten hocken. Es erfolgte keine Reaktion auf optisches und akustisches Warnsignal hin. Auf den unmittelbaren Reiz der Stromstöße wurde eine stark verlangsamte Reaktion und oft auch negative Ergebnisse beobachtet. Von 5 Versuchen verliefen 2 verzögert, 3 erbrachten gar keinen Erfolg.
5. Bei dem letzten Versuch dieser Serie hatte der Luftdruck eine Höhe von 50 Torr, also einer Sauerstoffkonzentration von 7 % O_2 entsprechend. Es erfolgte keine Reaktion mehr auf beide Warnsignale. Auch auf Stromeinwirkung hin war keine Reaktion mehr zu beobachten. Das Tier bemühte sich vergeblich den Stab zu ergreifen.
6. Der Versuch wurde abgebrochen, da das Tier unter den sichtbaren Zeichen starken Sauerstoffmangels litt. Im weiteren Verlauf traten weitgehende Benommenheit und Erbrechen hinzu.

c. Zusammenfassung.

Ein vorher nicht exponiertes Tier zeigte in einem Sauerstoffmangelversuch bei Luftdrucken von 150 Torr bzw. 125 Torr, mit den entsprechenden Sauerstoffkonzentrationen von 20 % O_2 bzw. 15 % O_2 , spontane Reaktionen auf optische und akustische Warnsignale. Bei einer Sauerstoffkonzentration von 10 % O_2 , entsprechend 75 Torr, erfolgte nur direkte Reaktion auf den Reizstrom. Die Bewegungen des Tieres waren träge. Negative Ergebnisse zeigten sich bei 60 Torr, gleich 8 % O_2 , bei 50 Torr, entsprechend 7 % O_2 , waren keine Reaktionen mehr auf optische und akustische Warnsignale

sowie direkte Reaktionen auf den Reizstrom hin festzustellen.

Die typischen klinischen Reaktionen bei fortschreitendem akuten Sauerstoffmangel konnten gut beobachtet werden.

Tabelle: 14

<u>O₂-Druck</u>	<u>Reaktion</u>
150 Torr = 20 % O ₂	spontan
125 Torr = 15 % O ₂	spontan
75 Torr = 10 % O ₂	nicht mehr spontan, jedoch auf direkten Reiz hin.
60 Torr = 8 % O ₂	nicht mehr spontan, stark verlangsamte Reaktion auf direkten Reiz hin.
50 Torr = 7 % O ₂	auch auf direkten Reiz hin keine Reaktion mehr. Benommenheit und Erbrechen.

II. Tier Nr. 945 (Kollektiv C).

Das Tier war in dem vorangegangenen Versuch einem akuten Sauerstoffmangel unterzogen worden. Vor Beginn der zweiten Versuchsreihe nach 4 Wochen zeigte das Tier spontane

Reaktionen auf alle Arten der Warnsignale.

a. Versuchsbedingungen.

CO-Konzentration	=	CO-freies Milieu, 0 ppm
O ₂ -Konzentration	=	20,5 % Sauerstoff als Ausgangswert
O ₂ -Druck	=	Luftdruck von 771 mmHg
Reizstromstärke	=	25 - 30 Volt
Zeit	=	der Versuchsablauf erstreckte sich auf insgesamt 3 Stunden.

b. Versuchsablauf.

In der zweiten Versuchsreihe wurde das Tier 4 Wochen später 3 Stunden lang einem Sauerstoffmangelversuch unterzogen. Jeweils nach einer Stunde wurde der Sauerstoffgehalt reduziert. Zu Beginn betrug sein Wert 20,5 % O₂ bei einem Luftdruck von 771 mmHg. Nach einer Stunde Exposition gegenüber 15 % O₂ wurde in der letzten Stunde der prozentuale Gehalt auf 10 % O₂ gesenkt. Nach Ablauf jeder Stunde wurden 10 Einzelreaktionen durchgeführt.

1. Bei einem Sauerstoffgehalt von 20 % O₂, entsprechend 771 mmHg, sprang das Tier spontan auf optisches und akustisches Signal. Nach dreißigminütiger Verweilzeit wurden leichte Ermüdungserscheinungen beobachtet. Die Reaktionen waren nicht mehr so spontan auf die Einzel-signale. Drei erfolgten erst auf die unmittelbare Einwirkung des Reizstromes hin.
2. Nach einer weiteren Stunde Exposition in 15 % O₂ waren folgende Reaktionen zu beobachten:
Auf optische und akustische Warnsignale zunächst keine spontane Reaktion. Sechsmal reagierte das Tier mit Sprung an den Stab auf unmittelbaren Kontakt mit dem Stromreiz. Anschließend wurden viermal spontane Reak-

tionen registriert. Die Bewegungen waren verlangsamt.

3. Nach insgesamt 1 Stunde Exposition in 20 % O_2 + 1 Stunde Exposition in 15 % O_2 + 1 Stunde Exposition in 10 % O_2 ergaben sich auf optische und akustische Warnsignale keine spontanen Reaktionen mehr. Sie waren jedoch auf unmittelbare Einwirkung der Stromimpulse zu beobachten, insgesamt fünfmal. Anschließend spontane Sprünge, insgesamt ebenfalls fünfmal, an den kurzen Stab. Die Bewegungen selbst waren stark verlangsamt. Beginnende stärker in Erscheinung tretende cyanotische Symptome waren deutlich zu sehen.

c. Zusammenfassung.

Beim Aufenthalt in fallenden Luftsauerstoffkonzentrationen trat offenbar bei der Hälfte der normal vorliegenden Luftsauerstoffkonzentration eine deutliche Störung der geprüften bedingten Reflexe auf. Bei einem Drittel des normalen Luftsauerstoffgehaltes waren diese Reflexe nicht mehr auszulösen. Bei dieser niedrigen Konzentration konnte auch der direkte Fluchtreflex nicht mehr ausgelöst werden. Das Verhalten des Versuchstieres im zweiten Versuch zeigte eine schon früher beginnende Abschwächung des indirekten Reflexes. Da histologische Untersuchungen des Gehirns nicht vorliegen, kann nichts darüber gesagt werden, ob das andersartige Verhalten im zweiten Versuch als Folge einer Schädigung im ersten Versuch angesehen werden kann.

Tabelle: 15

<u>O₂-Druck</u>	<u>Zeit</u>	<u>Reaktion</u>
150 Torr = 20 % O ₂	1 Std.	spontan
125 Torr = 15 % O ₂	1 Std. + 1 Std.	keine regelmäßige und spontane Reaktion mehr. Verlangsamung der Bewe- gungen.
75 Torr = 10 % O ₂	1 Std.+ 1 Std.+ 1 Std.	keine spontanen Reaktio- nen, stark verlangsamt und nur auf direkten Reiz hin. Benommenheit und cyanotische Erschei- nungen.

f. Diskussion.

In den beschriebenen Versuchen wurde das Verhalten bestimmter, direkter und indirekter Reflexe bei Rhesusaffen in einem Luftgasgemisch beobachtet. Die bei den Untersuchungen verwendeten Tiere zeigten einen ausgeprägten Fluchtreflex, der zunächst erlernt und dann in Trainingsversuchen mehrmals getestet worden war.

Bei den eigentlichen Untersuchungen waren positive Reaktionen, die sich durch spontane Sprünge an einen Stab auf Warnsignale hin zeigten, nach mehrstündiger Exposition in einem Luftgasgemisch bis 600 ppm gut zu beobachten (bedingte Reflexe). Auch nach einem successiven Anstieg des CO-Gehaltes der Beatmungsluft waren diese Reflexe gut ausgeprägt.

Der kritische Grenzwert lag bei 700 ppm. In den Versuchen mit diesem Luftgasgemisch waren zu 50 % und mehr die Reaktionen auf Einzel- und kombinierte Warnsignale negativ. Keine Auslösung des indirekten Reflexes war bei einer einstündigen Exposition gegenüber 800 ppm zu beobachten.

Tiere, die in vorherigen Versuchen über einen längeren Zeitraum in einem Luftgasgemisch exponiert worden waren, zeigten in dieser Versuchsreihe abweichende Verhaltensweise gegenüber den nicht exponierten Tieren.

Es wurde somit festgestellt, daß Rhesusaffen nach mehrstündiger Exposition mit Werten bis 600 ppm gute und immer positiv verlaufende Reflexe zeigten. Die Grenze, bei der negative Reaktionen auftraten, ist in einem Luftgasgemisch von etwa 700 ppm zu erwarten. Bei diesem Wert wurde ein überwiegendes Versagen des indirekten Reflexes beobachtet. Nach einer längeren Exposition gegenüber 800 ppm konnte keine Reflexauslösung mehr beobachtet werden.

Allerdings werden bei mehrstündiger Einwirkung von 600 ppm auch bereits Verlangsamung und ataktische Bewegungen registriert.

Zusammenfassende Übersicht über das Versuchsschema.

Tabelle: 16

Nr.	Exposition	Erfolg	1.Vers.	2.Vers.	Blutfarb-stoff nach ein.		
					stoff	Spri.	Zeit von
938	200 ppm (526)	train.	600 ppm	----	40% COHb 70% Hb	10	5 Std.
939	200 ppm (526)	train.	200 ppm	----	----	10	5 Std.
22	400 ppm (511)	verstorben		----	----	--	----
951	400 ppm (511)	train.	400 ppm	----	37% COHb 68% Hb	10	5 Std.
941	nicht expo- niert.	ohne Erfolg	----	----	----	--	-----
940	nicht expo- niert.	train.	700 ppm	600 ppm	----	10	3/4 Std. + 11/2Std.
942	nicht expo- niert.	train.	200 ppm 400 ppm 600 ppm	300 ppm	----	10	21/2Std. + 2x1/2Std. +5 Std.
943	nicht expo- niert.	train.	200 ppm 400 ppm = 800 ppm	400 ppm	40%COHb 80% Hb	10	je 1 Std. = 6 Std.
945	nicht expo- niert.	train.	Sauer- stoff- mangel	1 ^h -15% 1 ^h -10% 1 ^h - 7%	----	10	3 Std.

Die Kontrolle der Blutfarbstoffwerte wurde nicht bei allen Tieren durchgeführt. Die Zeitwerte sind auf die Gesamtdauer der Einzelnen Versuche bezogen.

Abschließende Gesamtzusammenfassung:

Im Rahmen der durchgeführten experimentellen Untersuchungen über die Exposition von Rhesusaffen in langdauernd niedriger bzw. kurzfristig höherer Kohlenmonoxidatmosphäre wurde folgendes festgestellt:

- 1.) Auch bei langdauernder Exposition gegenüber 200 bzw. 400 ppm CO wurden bei Blutanalysen, die nach Herausnahme der Versuchstiere schnell durchgeführt wurden, stets COHb-Werte festgestellt, die nicht die zu erwartenden Konzentrationen im Blut erreichten. Die Differenz nahm mit dem Grade der Konzentration in der Einatemungsluft während der Exposition zu. Daraus ist zu schließen, daß in kurzer Zeit bereits hohe Spitzen abgeatmet werden.
- 2.) Unter fortgesetzter Kohlenmonoxideinwirkung trat bei allen Versuchstieren eine deutliche Erhöhung der Anzahl der roten Blutkörperchen auf, die bei zwei Tieren einige Zeit nach Beendigung der Exposition nicht mehr vorlag, bzw. wieder rückfällig war.
- 3.) Die Erhöhung des Blutfarbstoffgehaltes war weniger deutlich.
- 4.) Während der Expositionszeit traten geringe Vermehrungen der weißen Blutkörperchen auf. Meist schien die Vermehrung der Lymphocyten stärker als die der Neutrophilen zu sein.
- 5.) Im Blutzuckerverhalten fanden sich nicht die für höhere Kohlenmonoxideinwirkungen bekannten Erhöhungen.
- 6.) Bei den Serumtransaminasen fanden sich bei drei Tieren geringe aber deutliche Erhöhungen der SGOT während der Expositionszeit. SGPT-Veränderungen wurden nicht beobachtet.
- 7.) In den Herzstromkurven der 526 Stunden lag gegenüber 200 ppm

exponierten Tiere zeigten sich geringe Verlaufsveränderungen, wie sie früher bereits bei Vorliegen geringer CO-Konzentrationen in der Einatemungsluft beschrieben worden sind (Verstärkung der Vorhofwellen, Senkung der Endstrecken, Anhebung der Finalwellen).

- 8.) Die Einübung erlernter Reflexe gelang ohne Unterschied bei früher exponierten wie nicht exponierten Tieren.
- 9.) Bei der Durchführung der Untersuchungen des Verhalten der erlernten (bedingten) Reflexe unter definierter CO-Exposition zeigten die Tiere ab 400 ppm deutliche Ermüdungserscheinungen.
- 10.) Bei etwa 600 ppm waren diese Reflexe grob gestört, oberhalb von 600 ppm wurden sie nicht mehr oder höchstens zufällig durchgeführt. Bei derartigen Expositionen waren die Tiere bewegungsarm, apathisch, desorientiert, stumpf gegen Außenreize aller Qualitäten und in den Bewegungen unkoordiniert.
- 11.) Gleiche Störungen des Reflexverhaltens fanden sich bei Sauerstoffmangelatmung, wenn die O₂-Konzentration unterhalb der Hälfte des Normalgehaltes der Einatemungsluft lag.
- 12.) Wenn man mit der gebotenen Vorsicht aus dem von 1. - 11. Aufgeführten Schlußfolgerungen zieht, so erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß Kohlenmonoxid bereits in niedrigeren Konzentrationen, als man dies bisher annahm, bei den Versuchstieren Irritationen der Funktionen des Herzens, des Zentralnervensystems und des Stoffwechsels hervorruufen kann.

L e b e n s l a u f

Am 4. Nov. 1938 bin ich als Sohn des Mittelschulrektors Georg Paul in Pilzendorf im Kreis Beuthen/OS. geboren. Nach der Ausweisung 1945 besuchte ich die Volksschule in Hülshagen Krs. Stadthagen und nach unserem Umzug 1949 nach Wesseling Bez. Köln die dortige Volksschule. Ab 1950 besuchte ich das Städt. Albertus-Magnus-Gymnasium in Köln, wo ich 1960 die Reifeprüfung bestand. Dann studierte ich in Bonn Medizin und bestand hier 1962 das Physikum und 1967 das medizinische Staatsexamen. Seit Anfang 1967 bin ich als Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus Schwenningen tätig.

